

**Comportamento da Dispersão do Intervalo QT em
Pacientes Coronarianos e Não Coronarianos Submetidos a
Teste Ergométrico**

Alexandre Maulaz Barcelos

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Fevereiro de 2013

Comportamento da Dispersão do Intervalo QT em Pacientes Coronarianos e Não Coronarianos Submetidos a Teste Ergométrico

Alexandre Maulaz Barcelos

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em:

Prof. Dr. José Geraldo Mill - Orientador

Prof. Dr. Sergio Lamego Rodrigues

Prof. Dr. Dalton Valentim Vassallo

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Fevereiro de 2013

Barcelos, Alexandre Maulaz, 1975

Comportamento da Dispersão do Intervalo QT em Pacientes Coronarianos e Não Coronarianos Submetidos a Teste Ergométrico.

[Vitória] 2013-02-04

(UFES, MD, Ciências Fisiológicas, 2013)

Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Mill

1. Doença Coronariana Crônica

2. Teste Ergométrico

3. Intervalo QT

4. Dispersão do Intervalo QT

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Naira Lidia, que sempre esteve presente me incentivando desde os tempos da graduação em Medicina.

Ao meu pequeno Gabriel, pela insistência diante das inúmeras vezes em que eu cansado e/ou atarefado me recusava a entrar em alguma de suas brincadeiras. Você é o que há de melhor em minha vida, meu filho.

À minha filha que está a caminho, Liz, que mesmo antes de chegar já nos enche de alegria. Estamos te esperando de braços abertos minha querida.

Aos meus pais que me ensinaram a não desistir nunca dos meus sonhos.

À minha irmã Flávia, por ter despertado em mim a paixão pelos livros.

Aos amigos Marcelo Nascimento Azevedo, Marcelo Perim Baldo, Eduardo Miranda Dantas e Sergio Lamego Rodrigues. Este trabalho não seria possível sem a ajuda de vocês.

Ao Professor José Geraldo Mill, pela valiosa contribuição na minha formação científica.

*Os que se encantam com a prática sem a ciência são
como os timoneiros que entram no navio sem timão nem
bússola, nunca tendo certeza do seu destino.*

Leonardo Da Vinci.

RESUMO

O teste ergométrico é um dos mais comuns métodos usados para detecção de doença arterial coronária. Entretanto, sua acurácia para o diagnóstico de estenose coronária significativa, é bastante limitada, sendo a taxa de exames falso-positivos elevada. A dispersão do intervalo QT medida no eletrocardiograma de 12 derivações é um índice de heterogeneidade de repolarização ventricular, e sua relação com arritmias ventriculares malignas foi feita em vários artigos na literatura. Adicionalmente, outros autores tem relacionado isquemia miocárdica transitória - durante o estresse de uma prova de esforço físico em pacientes coronarianos - com o aumento da heterogeneidade da repolarização ventricular, sendo que esta pode ser quantificada pelo aumento da dispersão do intervalo QT (dQT). Se de um lado encontramos vários trabalhos científicos que correlacionam a dQT com heterogeneidade de repolarização ventricular, sobram na literatura críticas ao conceito de dQT. Mesmo diante de críticas, a última Diretriz Brasileira de Teste de Esforço cita como promissora a medida da dQT para diagnóstico de coronariopatia obstrutiva, e vai mais longe, deixando claro que faltam mais trabalhos na literatura que pudessem respaldar seu uso. Nosso trabalho visa justamente ajudar a preencher esta lacuna. Dessa forma, analisamos retrospectivamente o traçado eletrocardiográfico de repouso e esforço de 63 pacientes submetidos a teste de esforço e cateterismo cardíaco. Dividimos os pacientes em três grupos: verdadeiro negativo (VN), verdadeiro positivo (VP) e falso positivo (FP), sendo que os verdadeiros positivos eram os pacientes com estenose de coronária de ao menos 70% e infradesnível do segmento ST ou dor precordial típica durante o esforço; os verdadeiros negativos eram pessoas com lesão coronariana menor que 70% e teste ergométrico sem infra de ST ou dor precordial típica no esforço; e o falso positivo era composto por indivíduos com estenose menor que 70% em coronárias, e presença de infradesnível ou dor típica durante o esforço. A dispersão do intervalo QTc de repouso não foi diferente entre os três grupos. Respectivamente, 67 ± 40 ms, 55 ± 26 ms, e 49 ± 21 ms, para os grupos VN, VP e FP ($p=0,163$). Já para a dispersão do intervalo QTc de esforço, encontramos, respectivamente, 47 ± 17 ms, 72 ± 42 ms, e 61 ± 31 ms para VN, VP e FP ($p=0,003$). Fizemos, também, a medida de um valor delta da dispersão do intervalo QTc (dispersão do intervalo QTc do primeiro minuto da recuperação menos a dispersão do intervalo QTc do repouso), e obtivemos,

respectivamente, -20 ± 45 ms, 17 ± 40 ms, e 11 ± 30 ms para VN, VP e FP ($p=0,013$). Fizemos, também, um gráfico de linhas para cada um dos três grupos estudados. Observamos que no grupo VP, 19 pacientes aumentaram a dispersão do intervalo QTc do repouso para o esforço, enquanto 7 pacientes mostraram redução. No grupo VN, 9 pacientes mostraram redução da dQTc, e 5 pacientes apresentaram aumento. No grupo FP, 14 pacientes apresentaram aumento da dQTc, enquanto 9 apresentaram redução.

Concluimos que os pacientes portadores de coronariopatia crônica têm um comportamento de aumento de dQTc frente ao esforço físico, e que este método pode ser auxiliar no diagnóstico de coronariopatia crônica.

ABSTRACT

Treadmill test is one of the most common methods used for detection of coronary artery disease. However, its accuracy for significant coronary stenosis detection is quite limited, and the rate of false positive is high. The QT interval dispersion of the 12-lead measured on electrocardiogram is an index of heterogeneity of ventricular repolarization, and their relationship to malignant ventricular arrhythmias has been reported in several studies in the literature. Additionally, other authors have associated the transient myocardial ischemia during a treadmill test for coronary patients with increasing heterogeneity of ventricular repolarization, which can be quantified by increased QT dispersion. Although several studies have correlated the QT interval dispersion with ventricular repolarization heterogeneity, many criticisms in the literature have questioned the concept of QT dispersion. Even in the face of criticism, the latest Brazilian Guidelines for Effort Testing cites as promising the QT interval measure to diagnosis of obstructive coronary artery disease, and highlights that more studies that support its use are needed in the literature. Therefore, our study aims to investigate this question. Thus, we retrospectively analyzed the electrocardiographic tracing of rest and effort of 63 patients submitted to stress testing and cardiac catheterization. Patients were divided into three groups: true negative (TN), true positive (TP) and false positive (FP), where true positives were patients with coronary stenosis of at least 70%, and ST-segment depression or chest pain typical during exertion. True negatives were subjects with coronary stenosis lower than 70%, without ST segment depression or typical chest pain on exertion. False positive was composed of individuals with stenosis less than 70% in the coronary arteries, and presence of ST segment depression or typical chest pain during exertion. The QTc interval dispersion at rest was not different between the three groups. 67 ± 40 ms, 55 ± 26 ms and 49 ± 21 ms respectively for the groups TN, TP and FP ($p = 0.163$). QTc dispersion of effort was significantly different between the groups (47 ± 17 ms TN, 72 ± 42 ms TP, and 61 ± 31 ms FP, $P = 0.003$). Dispersion variation (Δ , D) of QTc (QTc dispersion of the first minutes of the recovery minus QTc dispersion of rest) was also statistically different between the groups (-20 ± 45 ms TN, 17 ± 40 ms TP and 11 ± 30 ms FP, $p = 0.013$). A line graph was sketched for each one of the three groups. In the TP group, 19 patients showed

a QTc dispersion increasing from rest to effort, while 7 patients showed a QTc dispersion decreasing. On the TN group, 9 patients showed a reduced QTc dispersion, and 5 patients showed a increasing of QTc dispersion. In the FP group, 14 patients showed an increased QTc dispersion, while 9 showed a decreasing of QTc dispersion. We conclude that patients with chronic coronary artery disease have an increased QTc dispersion during physical effort, and that this method can aid in the diagnosis of coronary chronic disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

iQT	Intervalo QT
iQTc	Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
dQT	Dispersão do intervalo QT
dQTc	Dispersão do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
ΔQTD	Delta da dispersão do intervalo QT
ΔQTDc	Delta da dispersão do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
DC	Doenças cardiovasculares
DAC	Doença arterial coronária
DACC	Doença arterial coronariana crônica
DAVD	Displasia arritmogênica do ventrículo direito
DRV	Dispersão da repolarização ventricular
ECG	Eletrocardiograma
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
LQTS	Síndrome do QT longo
PA	Potenciais de ação
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SCA	Síndromes coronárias agudas
TE	Teste de esforço

TPE Intervalo do pico da onda T ao final da onda T

CAT Cateterismo cardíaco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares	13
1.2	Atividade Física e Morte Súbita	13
1.3	Teste Ergométrico e Doença Coronária	14
1.4	A Dispersão do Intervalo QT	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	A Doença Arterial Coronariana Crônica	17
2.2	Histórico do Teste de Esforço	20
2.2.1	Recomendações para Teste de Esforço na Doença Arterial Coronariana Crônica	20
2.2.2	Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo do Teste de Esforço para Doença Arterial Coronária	22
2.3	O Intervalo QT	22
2.4	Justificativa e objetivos	26
3	METODOLOGIA	27
3.1	Desenho do Estudo	27
3.2	Protocolo do Teste de Esforço	27
3.3	Medida do Intervalo QT e Cálculo da Dispersão do Intervalo QT	28
3.4	Cineangiocoronariografia	31
3.5	Estatística	32
4	RESULTADOS	33
4.1	Reprodutibilidade do Cálculo da Dispersão do Intervalo QT	33
4.2	Correlação de Pearson	35
4.3	Características Gerais da Amostra	36
4.4	O Valor Diagnóstico da dQT e dQTc na Doença Coronária Crônica	38
4.5	Comparando o Número de “Casos” Identificados por Cada Método Diagnóstico Durante o Esforço	40
4.6	Comparando as Médias de dQT e dQTc Entre os Três Grupos	42
5	DISCUSSÃO	46
5.1	Críticas ao Uso da Fórmula de Bazze	55

5.2	A Dispersão do QT em Indivíduos Normais e na População Geral	56
5.3	O Risco de Morte e a Dispersão do Intervalo QT	56
5.4	A Dispersão do QT na Doença Cardíaca	57
5.5	O Valor Prognóstico da dQT	59
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	60
7	CONCLUSÃO	60
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DC) representam um dos maiores problemas de saúde no mundo, não sendo diferente aqui no Brasil. O número de pacientes com doença arterial coronariana crônica (DACC) vem aumentando progressivamente, uma vez que os indivíduos com síndromes coronárias agudas (SCA) vêm sendo tratados com mais eficiência, o que pode ser confirmado com dados brasileiros que mostram redução de mortes por causa isquêmica do coração (Mansur et al., 2001). Apesar disso, segundo a Organização Mundial de Saúde, 12 milhões de pessoas morrem por ano devido a DC e a DAC responde por boa parte dessas mortes, o que justifica os esforços empreendidos em todo o mundo para o diagnóstico precoce e abordagem agressiva sobre os fatores de risco que atuam para o desenvolvimento da aterosclerose.

1.2 Atividade Física e Morte Súbita

A atividade física moderada traz inúmeros benefícios do ponto de vista cardiovascular: redução de peso corporal, melhora do perfil lipídico, da capacidade aeróbica, e diminuição dos níveis de pressão arterial, entre outros. Mas é fato, também, que o exercício, por si, é um “trigger” para arritmias cardíacas e pode até aumentar o risco de morte súbita (Albert et al., 2000; Mittleman & Siscovick, 1996). Além do seu potencial arritmogênico na ausência de DAC, temos evidências na literatura de que a atividade física é um gatilho, também, para arritmias ventriculares em pacientes coronarianos crônicos, embora a significância das arritmias induzidas por esforço com relação à morbidade e mortalidade futura seja motivo de controvérsia (Corrado et al., 2006; Eckart et al., 2008). Com o objetivo de alcançar os benefícios da atividade física, e reduzir o risco potencial de evento adverso, a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (2010)

ressalta que apesar da fraca correlação entre as alterações eletrocardiográficas observadas nos diferentes testes de esforço, com lesões obstrutivas detectadas pela arteriografia coronária, em pessoas assintomáticas, dados sugerem que pacientes com risco intermediário a alto pelo escore de Framingham (Balady et al., 2004) podem se beneficiar com a realização de um exame de teste de esforço. Uma resposta hemodinâmica inadequada, baixa capacidade funcional, comportamento anormal da frequência cardíaca (FC) no esforço ou na recuperação, e ectopia ventricular frequente, durante o teste, podem ser superiores ao escore de Framingham para detectar DAC (Balady et al., 2004).

1.3 Teste Ergométrico e Doença Coronária

O teste ergométrico foi introduzido no Brasil em 1972 e passou a ser usado na rotina de diversos serviços de cardiologia como um importante método diagnóstico de coronariopatia obstrutiva crônica. Apesar de seu extraordinário crescimento, a maioria dos estudos realizados visando avaliar sua eficácia diagnóstica demonstrou sensibilidade entre 50 e 72% e especificidade entre 69 e 74%, comparado com o padrão ouro que é a cineangiocoronariografia (Detrano et al. 1989; Gianrossi et al. 1989; Ladenheim et al. 1987; Ellestad & Wan, 1975). O teste tende a identificar pacientes com doença proximal de coronárias em múltiplos vasos, assim como tronco de coronária esquerda, mas perde acurácia no diagnóstico de lesões menos severas. Outra limitação na interpretação deste exame tem sido sua dependência da angiografia coronária como padrão ouro de diagnóstico. Isso, porque doença coronária com importância prognóstica pode estar presente, na ausência de doença coronária obstrutiva hemodinamicamente (Topol & Nissen, 1995; Libby & Theroux, 2005). Na presença de estresse, vasodilatação coronária inadequada ou constricção paradoxal, pode haver isquemia sem a necessidade de qualquer estenose de repouso fixa (Sax et al., 1987; Brush et al. 1988). Portanto, o valor prognóstico de um teste de esforço para desfechos clínicos pode diferir notavelmente de sua sensibilidade e especificidade para a lesão obstrutiva subjacente. Apesar desta limitação, a melhora da sensibilidade e especificidade diagnóstica do teste ergométrico vem sendo perseguida. Com a utilização de métodos de imagem

acoplados a avaliação do eletrocardiograma de esforço (Cintilografia de Perfusão Miocárdica), conseguimos melhorar a acurácia diagnóstica de DACC, mas com aumento considerável do custo total do exame, o que limita seu uso em grande escala. Uma forma de tentar melhorar a acurácia diagnóstica do teste ergométrico com baixo custo tem sido feito através de questionários pré-teste que identificam pacientes com maior probabilidade de DACC (aumentando o valor preditivo do exame), assim como com a aplicação de escores.

Índices eletrocardiográficos que quantifiquem distúrbios da repolarização induzidos por esforço são uma opção atraente com o objetivo de melhorar a acurácia do teste de esforço no diagnóstico de DAC crônica, justamente porque têm baixo custo. Entre estes, a dispersão do intervalo QT induzida por esforço é um método considerado promissor, e estudá-la é o objetivo deste trabalho.

1.4 A Dispersão do Intervalo QT

A dispersão do intervalo QT (dQT) foi definida na década de noventa (Day et al., 1990), como sendo a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medidos no eletrocardiograma de doze derivações. Evidências na literatura têm demonstrado correlação positiva entre a dQT e presença de patologias cardiovasculares. A dQT foi proposta como um marcador regional da dispersão da repolarização ventricular (DRV), considerando que cada derivação eletrocardiográfica grava a atividade local, em diferentes áreas do miocárdio. Esta medida se correlacionou com a dispersão dos potenciais de ação (PA) em animais e humanos (Zabel et al. 1998).

A onda T do ECG expressa a heterogeneidade da repolarização ventricular. A formação da onda T é dependente de dois processos: da sequência de ativação ventricular e da heterogeneidade nas características do PA através do miocárdio ventricular. Mudanças na forma e duração da onda T têm sido estudadas sob uma variedade de condições com a proposta de entender as mudanças iônicas subjacentes (Gima & Rudy, 2002).

Adicionalmente, o intervalo QT, medido do início do QRS ao final da onda T, tem sido amplamente usado nos estudos de repolarização ventricular. Ele representa o

tempo necessário para despolarização e repolarização de todas as células no miocárdio ventricular. Heterogeneidades intrínsecas na repolarização ventricular estão acentuadas em diferentes estados patológicos, incluindo Isquemia Miocárdica, Síndrome de Brugada, Síndrome do QT Longo (LQTS), Insuficiência Cardíaca (IC), Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (DAVD) ou Hipertrofia Ventricular. Técnicas que quantificam a dispersão espacial da repolarização ventricular são baseadas em diferenças na duração da repolarização, ou na morfologia da onda T. Nosso estudo será dirigido apenas para a avaliação da dispersão espacial da repolarização ventricular através das medidas de intervalo QT e dQT.

Malik (Malik & Batchvarov, 2000), demonstrou que as medidas de intervalo QT podem ser imprecisas, principalmente por dificuldades na identificação do final da onda T quando da presença de onda U, ou mesmo de entalhes na onda T.

Em trabalho publicado em 2008, outros autores (Arini et al., 2008) sugeriram que o intervalo do pico da onda T ao fim de T (TPE), seria o melhor parâmetro para avaliação da dispersão transmural da repolarização ventricular (DTRV), em presença de isquemia miocárdica. Mesmo diante de toda a controvérsia em torno dos parâmetros ideais para quantificar a heterogeneidade de repolarização ventricular, trabalho recente reafirma que a dQT continua a ser a medida de referência neste contexto (Korantzopoulos et al., 2011).

A relação entre dQT e doença coronária é motivo de intenso debate na literatura. Em trabalho publicado por Shah e colaboradores (Shah et al., 1998), onde o eletrocardiograma (ECG) de repouso de 586 pacientes com dor torácica foi avaliado durante atendimento de emergência, o grupo com IAM mostrou dQT de $44,6 \pm 18,5$ ms, enquanto o grupo com DAC crônica, porém sem IAM, apresentou $10 \pm 13,8$ ms, e o grupo com dor torácica sem história de DAC ou IAM, $10,5 \pm 10$ ms. Com relação à dQT e teste ergométrico, alguns autores mostraram que durante o esforço pacientes com doença coronária crônica apresentam aumento da heterogeneidade de repolarização ventricular, e este aumento é refletido por um aumento na dQT (Stoletniy & Pai, 1997; Sporton et al., 1997; Stierle et al., 1998). Koide e colaboradores (Koide et al., 2000), conseguiram mostrar que mesmo quando um paciente coronariano, submetido a estresse físico, não apresentava dor precordial típica ou desnível do segmento ST, a dQT era maior (62 ± 13 ms) comparado com

pacientes sem doença coronária (40 ± 14 ms). Os autores deste trabalho encontraram sensibilidade de 74%, e especificidade de 85%, quando o corte de dQT foi de 60 ms, para a presença de DAC.

O presente trabalho tem como objetivo estudar o comportamento da dQT de uma condição de repouso para uma de esforço, entre pacientes com e sem DACC, e identificar um ponto de corte de dQT que pudesse se tornar um critério de isquemia miocárdica do teste ergométrico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Doença Arterial Coronariana Crônica

A DAC crônica é consequência de obstrução das artérias coronárias por placa aterosclerótica. Causas não ateroscleróticas de DAC também existem, e podemos citar: anomalias congênitas de artérias coronárias, ponte miocárdica e arterite coronariana secundária às vasculites sistêmicas e à radiação (Zipes et al., 2005).

Na Europa, dados mostram que existem cerca de 30 mil indivíduos com angina de peito para cada milhão de habitantes (Mansur et al., 2004), o que equivale a cerca de 8 milhões de indivíduos. Já nos Estados Unidos, esse número é estimado entre 6 e 16 milhões de indivíduos. No Brasil, temos cerca de 900 mil pessoas com angina de peito e em torno de 18 mil novos casos por ano, guardando uma relação de cerca de trinta casos de angina estável para cada caso de infarto agudo do miocárdio (IAM) hospitalizado em um ano (Mansur et al., 2004).

A dor precordial conhecida como angina é a manifestação clínica predominante e esta pode ocorrer também na ausência de DAC obstrutiva, mas na presença de Estenose Aórtica, Cardiomiopatia Hipertrófica ou Cardiomiopatia Dilatada Idiopática. A angina pectoris é consequência de uma isquemia miocárdica que é causada por desequilíbrio entre a necessidade e suprimento miocárdico de oxigênio (Zipes et al.,

2005). A demanda pode estar aumentada na presença de aumento da frequência cardíaca, do estresse da parede do ventrículo esquerdo (VE) e da contratilidade.

Na angina de demanda, a necessidade miocárdica de oxigênio aumenta perante um suprimento de oxigênio constante e geralmente restrito. Esse aumento ocorre em consequência de liberação de Noradrenalina proveniente de terminais nervosos no coração e leito vascular, em resposta fisiológica ao esforço, estresse emocional ou mental.

A história clínica bem feita, caracterizando o tipo de dor, fatores desencadeantes e atenuantes, somado ao exame clínico minucioso, permite ao médico definir, com boa acurácia, a probabilidade de DAC significativa (Hueb et al., 2004). Esta é definida angiograficamente pela presença de estenose de 70% ou mais do diâmetro, em qualquer artéria coronária epicárdica maior, ou ao menos 50% de estenose do tronco da coronária esquerda. Apesar de lesões com menor grau de estenose poderem causar angina, estas têm um significado prognóstico menor (Favarato et al., 2003).

Tipicamente, o episódio de angina dura alguns minutos. Geralmente é precipitado pelo exercício físico ou estresse emocional, e com frequência melhorando ou aliviando com o repouso. O uso de nitrato sublingual alivia a angina em aproximadamente 1 minuto. Um desconforto fugaz, ou contínuo, com duração de várias horas, raramente é angina. A angina típica usualmente incide sobre a região retroesternal, sendo comum a irradiação para o pescoço, mandíbula, epigástrico ou membros superiores. Dor localizada nas regiões condroesternais dificilmente tem origem cardíaca.

Diversas classificações já foram propostas na abordagem da dor torácica, e a que é mais utilizada é a que divide a dor em três grupos: típica, atípica e não cardíaca (Myers et al., 1987).

Após toda uma história clínica detalhada da dor torácica, vamos avaliar a presença de fatores de risco para DAC (Serruys et al., 1998). Os mais importantes, são: tabagismo, hiperlipidemia, diabetes, hipertensão arterial, história familiar de DAC precoce (menos de 55 anos para homens e menos de 65 anos para mulheres) e antecedentes pessoais de DAC ou doença cerebrovascular.

O exame físico é usualmente normal em portadores de angina estável (Colombo et al., 1993). No entanto, durante o episódio de angina, ele pode nos fornecer indícios valiosos a respeito da existência ou não de DAC. Durante o episódio de dor, podemos notar a presença de B3, B4, sopro de regurgitação mitral, desdobramento paradoxal de B2 e estertores em bases pulmonares. Todos estes são achados sugestivos de DAC (Ilia et al., 1992). Outros achados, como: xantomas, redução de pulsos em membros inferiores, pressão arterial elevada, e exsudatos retinianos, aumentam a probabilidade de DAC.

A probabilidade de DAC pode ser estimada apenas considerando a história clínica e o exame físico. Diamond e Forrester (Fischman et al., 1994) mostraram que a caracterização da dor, idade e sexo foram importantes preditores de coronariopatia. Estudos realizados em Duke e Stanford (Serruys et al., 1994) confirmaram os achados anteriores de Diamond e Forrester; triagem com base em história clínica, antecedentes e exame físico foi preditora de DAC (Serruys et al., 1994; Morice et al., 2002; Sousa et al., 2001). Recentemente, o estudo CASS (Coronary Artery Surgery Study), multicêntrico, com cerca de 20 mil pacientes, também confirmou os achados de Diamond e Forrester, e a American Heart Association propôs uma tabela de probabilidade que combina as informações dos dois estudos.

Em pacientes assintomáticos, na ausência de dados referentes à população brasileira, o risco pré-teste pode ser estimado pelo escore de Framingham (Balady et al., 2004).

Assim, pacientes com dor torácica devem ser divididos em baixo, moderado ou alto risco para DAC, de acordo com sua história e exame físico, e daí selecionados (ou não) para uma investigação adicional que pode ser feita com: Teste Ergométrico, Cintilografia de Perfusão Miocárdica, Ecocardiograma de Estresse, Tomografia de Coronárias ou Cateterismo Cardíaco.

2.2 Histórico do Teste de Esforço

O teste em cicloergômetro foi introduzido no Brasil em 1960, mas somente em 1972 ele passou a ser incorporado à prática clínica e utilizado em todo o país. O teste é um procedimento onde a pessoa é submetida a um esforço físico programado e individualizado, com a finalidade de se avaliar as respostas clínica, hemodinâmica, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica e eventualmente ventilatória ao exercício. Essa avaliação possibilita: detectar isquemia miocárdica, reconhecer arritmias cardíacas, distúrbios hemodinâmicos induzidos pelo esforço; avaliar a capacidade funcional e a condição aeróbica; diagnosticar e estabelecer o prognóstico de determinadas doenças cardiovasculares; prescrever exercícios e avaliar objetivamente os resultados de intervenções terapêuticas (Meneghelo et al., 2010).

2.2.1 *Recomendações para Teste de Esforço na Doença Arterial Coronariana Crônica*

Classe I

- Pacientes com probabilidade pré-teste intermediária para DAC, baseado em idade, sexo e sintomas, incluindo aqueles com bloqueio de ramo direito (BRD) e infradesnívelamento do segmento ST (infra ST) menor que 1 mm no ECG de repouso.
- Síndromes coronárias agudas de baixo risco, após estabilização clínica, sem sinais de isquemia no ECG de repouso, e com marcadores de necrose miocárdica normais.
- Pacientes com DAC, antes da alta hospitalar, para avaliar risco e prescrever atividade física.
- No diagnóstico diferencial de pacientes admitidos na unidade de dor torácica com sintomas atípicos e com possibilidade de DAC.

- A qualquer momento no auxílio da avaliação de prognóstico em pacientes com doença cardiovascular estável

Classe IIa

- Pacientes com suspeita de angina vasoespástica.
- Pacientes após a realização de cineangiocoronariografia para definição de tratamento em lesões intermediárias.
- Avaliação seriada de pacientes com DAC em programas de reabilitação cardiovascular.
- Avaliação de indivíduos assintomáticos com mais de dois fatores de risco clássicos.
- Avaliação de terapêutica farmacológica.

Classe IIb

- Pacientes com alta probabilidade de DAC baseada em idade, sexo e sintomas.
- Pacientes com baixa probabilidade de DAC baseada em idade, sexo e sintomas.
- Pacientes com critérios de hipertrofia ventricular esquerda e infra ST no ECG de repouso menor que 1 mm.
- Avaliação prognóstica após intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica
- Avaliação prognóstica anual de DAC de acordo com a condição clínica.
- Investigação de alterações de repolarização ventricular no ECG de repouso.
- Complementação de outros métodos que tenham levantado a suspeita de DAC.
- Avaliação de risco em cirurgia não cardíaca, em pacientes com baixo risco cardiovascular.
- Perícia médica: pesquisa de DAC obstrutiva para fins de seguro ou trabalhistas.

Classe III

- Diagnóstico de DAC em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE), Wolff-Parkinson White, ritmo de marcapasso, infra ST > 1mm no ECG de repouso, hipertrofia ventricular esquerda no ECG de repouso e terapêutica com digitálicos.
- Pacientes com SCA, não estabilizados clinicamente ou hemodinamicamente ou ainda com alterações eletrocardiográficas persistentes, ou marcadores de necrose não normalizados.
- Na presença de lesão de tronco de coronária esquerda ou equivalente conhecida.

2.2.2 Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo do Teste de Esforço para DACC

A maioria dos estudos realizados com teste de esforço (Detrano et al., 1989; Gianrossi et al., 1989; Ladenheim et al., 1987; Ellestad & Wan, 1975) demonstrou sensibilidade entre 50% e 72% (média de 67%) e especificidade entre 69% e 74% (média de 71%). É necessário ressaltar que há limitações nesses estudos, pois o padrão ouro de comparação foi a cineangiocoronariografia, um método que sabidamente identifica apenas a anatomia coronariana e não a isquemia miocárdica. É conhecimento vigente que estágios iniciais da DAC podem determinar disfunção endotelial e respostas anormais da vasculatura coronariana na ausência de doença obstrutiva significativa (Meneghelo et al., 2010).

O valor preditivo do TE depende da prevalência da DAC na população estudada (Allen et al., 1980; Volpi et al., 1994). Supondo que a prevalência de DAC numa população seja de 5%, e se considerarmos que o TE tenha sensibilidade de 50% e especificidade de 90%, o valor preditivo positivo de um teste de esforço será de apenas 21%. Em contrapartida, se o mesmo teste for realizado numa população cuja prevalência de DAC seja de 50%, o valor preditivo positivo (VPP) do mesmo passa a 83%.

2.3 O Intervalo QT e a Dispersão do Intervalo QT

O intervalo QT representa, no eletrocardiograma de superfície, a sístole elétrica ventricular, que inclui a despolarização e a repolarização das células musculares cardíacas (Kautzner, 2002). Ele é diretamente relacionado à duração do potencial de ação das células cardíacas, e é medido do início do complexo QRS até o final da onda T, na derivação com o intervalo QT mais longo, sem incluir a onda U, caso esta esteja presente (Zipes et al., 2005). Segundo a última Diretriz Brasileira de Eletrocardiograma, publicada em 2009, os valores considerados normais para o intervalo QTc em repouso são: homens adultos, 450 ms; mulheres adultas, 470 ms; crianças, 460 ms.

A duração do intervalo QT é inversamente proporcional à frequência cardíaca. Em 1920, Bazett publicou uma fórmula para se corrigir o intervalo QT pela frequência cardíaca ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) que até hoje é o método tido como referência, apesar das críticas pelo fato da fórmula superestimar o valor do iQT em frequências mais altas e subestimá-lo em frequências mais baixas (Surawicz & Knilans, 2001). Mas temos que ressaltar que não há evidências de que a correção do intervalo QT pela frequência cardíaca possa aumentar a probabilidade de diagnosticarmos uma doença cardíaca (Toivonen, 2002).

Teoricamente, independente da derivação eletrocardiográfica escolhida para a medida do iQT, em um mesmo paciente, este deveria ser o mesmo, mas não é o que ocorre. As derivações V2 e V3 são as que mais se aproximam do valor máximo do iQT (Kautzner, 2002).

A dispersão do iQT (dQT) é um valor obtido através da diferença entre o maior e o menor iQT medidos, idealmente, nas doze derivações do ECG. Estudos anteriores têm sugerido que a dQT seja um indicador de heterogeneidade da repolarização ventricular, e um fator de risco para sérias arritmias que podem levar a morte súbita (Musha et al., 1999). De outro modo, a reversão de uma dQT aumentada, por efeito de agentes antiarrítmicos, em pacientes com Síndrome do QT Longo (SQTL) ou Miocardiopatia Dilatada (MPD), indica que este parâmetro pode ser usado como uma medida de eficácia no tratamento de arritmias sérias (Day et al., 1990; Linker et al., 1992; Buja et al., 1993).

Há poucos estudos com isquemia aguda e mudanças na dQT em pacientes coronarianos. O primeiro estudo foi feito por Lee e colaboradores (Lee et al., 1992). Neste trabalho, a dQT se correlacionou com anormalidades da mobilidade regional da parede ventricular. Posteriormente, Sporton e colaboradores (Sporton et al., 1997) compararam a dQT, durante isquemia induzida por marcapasso atrial, em dezoito pacientes com DAC crônica e seis pacientes sem DAC, os quais tinham dados similares de base. Eles observaram que marcapasso atrial aumentou, significativamente, a dQT em coronarianos e sugeriu que isquemia miocárdica, mesmo em atividades diárias leves, poderia aumentar a dQT e, por conseguinte o risco de arritmias ventriculares. Da mesma forma, Stierle e colaboradores (Stierle et al., 1998) compararam dois grupos com marcapasso atrial: um coronariano e outro sem doença coronária. A dQT se correlacionou com a extensão e severidade da isquemia miocárdica. Neste estudo, outro dado relevante é que mudanças expressivas da dQT precederam o aparecimento do infradesnivelamento do segmento ST, o que pode sugerir que pacientes com DAC crônica, mesmo quando submetidos a atividades do dia-a-dia, podem estar vulneráveis a arritmias ventriculares e morte súbita. Este fato se torna ainda mais relevante se considerarmos os dados de outros pesquisadores (Musha et al., 1997) que mostraram que o aumento da dQT com o esforço não era suprimido por uso de betabloqueadores. Naka e colaboradores (Naka et al., 1997), estudando pacientes infartados submetidos a esforço físico, encontraram aumento da dQT por duas horas após esforço em um grupo de infartados com isquemia residual, em relação a outro grupo também infartado, mas sem isquemia residual (tratados com angioplastia). Outro estudo (Musha et al., 1997) mostrou que a dQT estava aumentada após o exercício em pacientes coronarianos, em comparação com não coronarianos, mas não havia esta correlação em repouso, ratificando que a isquemia induzida por exercício leva a alterações na dinâmica elétrica que podem ser quantificadas pela dQT.

A despeito dos trabalhos promissores que demonstraram correlação entre alterações do iQT e dQT e presença de isquemia coronariana, existem muitos problemas metodológicos na aferição dos intervalos QT, principalmente durante o teste de esforço. Interferências no traçado eletrocardiográfico dificultam muito a determinação do final da onda T de baixa amplitude. Da mesma forma, fusão da onda T com a P, em altas frequências cardíacas, e diferenças com relação às taxas

de mudança do intervalo QT entre homens e mulheres (Chauhan et al., 2002; Kligfield et al., 1996) também dificultam a obtenção de medidas precisas.

Mesmo com as dificuldades técnicas na medida, a dQT, tanto em repouso quanto durante o esforço, parece estar ligada a aumento da sensibilidade e especificidade do teste ergométrico (Stoletniy & Pai, 1997; Ozdemir et al., 2002). Numa investigação realizada por Stoletniy (Stoletniy & Pai, 1997), considerando-se a dQT maior que 60 ms como indicativa de isquemia miocárdica por DAC, a sensibilidade foi de 85% e a especificidade de 100%. Nesta mesma população, a presença de infradesnivelamento do segmento ST maior que 1mm mostrou sensibilidade de 55% e especificidade de 63%. Dessa forma, a medida de dQT se mostra promissora para diagnóstico de coronariopatia, mas há um número limitado de estudos e sempre com pequeno número de pacientes.

A dificuldade técnica na medida do intervalo QT, em todas as fases do exercício, principalmente nas frequências cardíacas mais elevadas, ainda é um obstáculo a ser vencido. O avanço tecnológico, com “softwares” e equipamentos utilizados em ergometria melhorando ano após ano, assim como o maior treinamento e familiaridade dos ergometristas com as medidas do intervalo QT, tende a atenuar este problema.

A melhor maneira de se medir o intervalo QT ainda é motivo de controvérsia na literatura. As medidas do iQT apresentam grande variação interobservador, independente do método adotado na aferição. Anteriormente, todas as medidas eram feitas manualmente, com uso de lupa. Mais recentemente, surgiram “softwares” que possibilitam as medidas do intervalo QT automaticamente. No caso específico do nosso trabalho, optamos pela medida em tela de computador, com uso de cursor e ferramenta de aumento de várias vezes do traçado do eletrocardiograma. As medidas se tornaram bem mais rápidas, mas a falta de referências na literatura com esta metodologia, e especificamente com o “software” utilizado, fez com que fizéssemos um piloto onde cerca de vinte por cento dos pacientes estudados tivessem seus traçados avaliados por um segundo observador para verificarmos a reprodutibilidade da aferição pelo método.

Baseado nas referências já citadas parece que a dQT aumenta em pacientes coronarianos. Mas qual seria o valor fisiológico da dQT, nas doze derivações, em indivíduos normais? Há mais dúvidas do que certezas sobre esse assunto.

Braunwald publicou artigo no ano de 2000, onde relata que o valor fisiológico da dQT em repouso seria menor ou igual a 50 ms.

Com relação à fisiopatologia das alterações de iQT, nas mais diferentes patologias cardiovasculares, sabemos que este intervalo é a expressão no ECG da duração do potencial de ação das células cardíacas. Independente da etiologia, qualquer processo que altere o fluxo de íons através dos canais iônicos nos miócitos seria capaz de alterar o PA cardíaco e, por consequência, o intervalo QT.

O músculo cardíaco é composto por três tipos celulares específicos: as células epicárdicas, endocárdicas e as chamadas células M. Estas estão profundamente dispostas no subendocárdio. A repolarização do P.A nestas células é naturalmente mais lenta do que nas demais camadas do miocárdio. Em condições patológicas, a repolarização pode se prolongar ainda mais, tornando o miocárdio ainda mais heterogêneo com relação ao processo de repolarização, e nesse caso haverá aumento da dQT.

2.4. Justificativa e objetivos

A isquemia miocárdica prolonga o P.A nas células M, e dessa forma amplifica a heterogeneidade fisiológica do miocárdio, tornando-a patológica. Há, entretanto, dúvidas sobre a capacidade de quantificação dessas alterações a nível celular através do uso de índices eletrocardiográficos. Nosso estudo tem como objetivo principal verificar se a dQT é um índice sensível às alterações do P.A, na presença de isquemia miocárdica induzida por esforço, e tentar definir um ponto de corte de dQT que pudesse se tornar um novo critério de isquemia miocárdica do teste ergométrico.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, retrospectivo, no qual foram analisados os traçados eletrocardiográficos de 63 pacientes submetidos a teste ergométrico e cineangiocoronariografia (CAT) em um intervalo máximo de seis meses entre os exames. Ambos foram indicados, exclusivamente, pelo médico assistente do paciente, e a ordem de realização dos mesmos podia variar. Os pacientes eleitos não tinham qualquer história anterior de coronariopatia conhecida, e o exame de teste ergométrico era solicitado pelo médico assistente para investigação de dor torácica, avaliação da capacidade funcional, monitoramento de tratamento de pressão arterial, entre outros. Mas, independente da indicação do exame, estes pacientes obrigatoriamente realizaram cateterismo a critério exclusivo do seu médico assistente. Os pacientes tinham idade entre 18 e 80 anos, e todos autorizaram por escrito sua participação neste protocolo. Pacientes foram excluídos caso apresentassem: Infarto Agudo do Miocárdio prévio, Bloqueio Completo de Ramo Direito ou Esquerdo, portadores da Síndrome do QT longo; pacientes com sabida disfunção ventricular; traçados eletrocardiográficos ilegíveis ou onde menos de oito derivações eletrocardiográficas fossem nítidas para a medida do iQT devido a artefatos de técnica, assim como pacientes que apresentassem ondas T achatadas, fusão de T com onda U, ou qualquer outra alteração no traçado que não permitisse a clara definição do início ou término da onda T.

3.2. Protocolo do teste de esforço

O teste ergométrico foi realizado com conversor analógico-digital do sinal, modelo ErgoPC 13, na versão 2.3 da Micromed, com aquisição simultânea de doze derivações, e registro com velocidade de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/mV. Os protocolos utilizados em todos os pacientes foram individualizados, e a critério do

médico examinador, sempre tentando adequar o exame com o perfil do paciente, e visando atingir a frequência cardíaca máxima. O teste foi considerado sugestivo de isquemia miocárdica, caso o paciente apresentasse pelo menos um dos seguintes critérios definidos na III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico: dor precordial típica com incremento das cargas; presença de supradesnívelamento ou infradesnívelamento do segmento ST, de 1mm ou mais, durante o esforço, com relação à linha de base do ECG.

3.3 Medida do Intervalo QT e Cálculo da Dispersão do Intervalo QT

O valor do iQT de cada derivação foi aferido posteriormente ao teste ergométrico. O pesquisador selecionava os três batimentos com menos artefatos de cada derivação. Marcava, com cursor, um ponto no início do complexo QRS, e outro no fim da onda T - ponto de retorno da onda T à linha isoeletrica de base do ECG - de cada um dos três batimentos (Koide et al., 2000). Após a aferição, obtínhamos a média aritmética dos três valores encontrados, e este seria o valor a ser considerado como o iQT da referida derivação. O mesmo procedimento era feito com todas as doze derivações. Dessa forma, para cada paciente do estudo, era realizada a medida de ao menos 24 intervalos QT em repouso (de pé), e 24 no ECG obtido dentro do primeiro minuto da fase de recuperação; já que ao menos oito derivações deveriam ser nítidas para que o paciente fosse incluído no estudo. Escolhemos fazer a “medida de esforço” dentro do primeiro minuto da fase de recuperação, e não no pico do exercício, pois geralmente no pico de esforço a contração muscular vigorosa cria muitos artefatos no traçado; dessa forma, com o paciente no início da fase de recuperação, temos uma frequência cardíaca elevada, sem os artefatos do pico de esforço. No final das medidas dos intervalos QT de todas as derivações, marcávamos a maior medida encontrada, assim como a menor, nos dois momentos estudados: repouso, e 1º minuto da fase de recuperação. Através destes valores, calculávamos a dispersão do intervalo QT nestes dois momentos, assim como um delta da dispersão do iQT, que era obtido através do cálculo da diferença da dQT de esforço pelo repouso.

Para corrigirmos o intervalo QT pela frequência cardíaca correspondente, utilizamos a consagrada fórmula de Bazget. Dessa forma, depois de todas as conversões pela fórmula de Bazget, conseguíamos além da dQT, a dQTc (dispersão do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca), e também o “delta” da dQT - valor obtido fazendo a diferença da dQT de esforço e a dQT de repouso – e “delta” da dQTc. Optamos por fazer os cálculos estatísticos dos valores encontrados com e sem a correção de Bazget, diante das inúmeras críticas que esta fórmula sofre na literatura.

Como já dissemos, em todas as medidas o observador tinha a liberdade de aumentar a imagem - com ferramenta lupa - quantas vezes ele julgasse necessário, para assim marcar os pontos do início e do fim do iQT. Todas as medidas eletrocardiográficas foram feitas por um único cardiologista experiente. As figuras 1, 2,3 e 4 mostram a sequência para a medida do iQT.

A variabilidade interobservador foi avaliada (Bland-Altman) através de aferições feitas por um segundo pesquisador, que estava “cego” para as medidas feitas pelo 1º observador. O segundo especialista em ECG aferiu o intervalo QT em 12 pacientes escolhidos aleatoriamente. A correlação entre as medidas foi determinada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

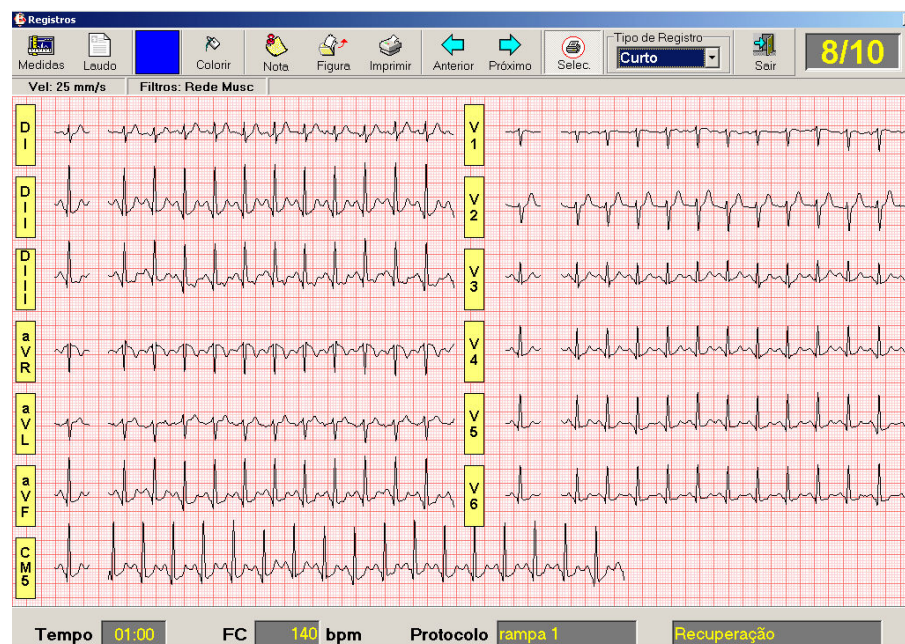


Figura 1. ECG do 1º minuto da fase de recuperação

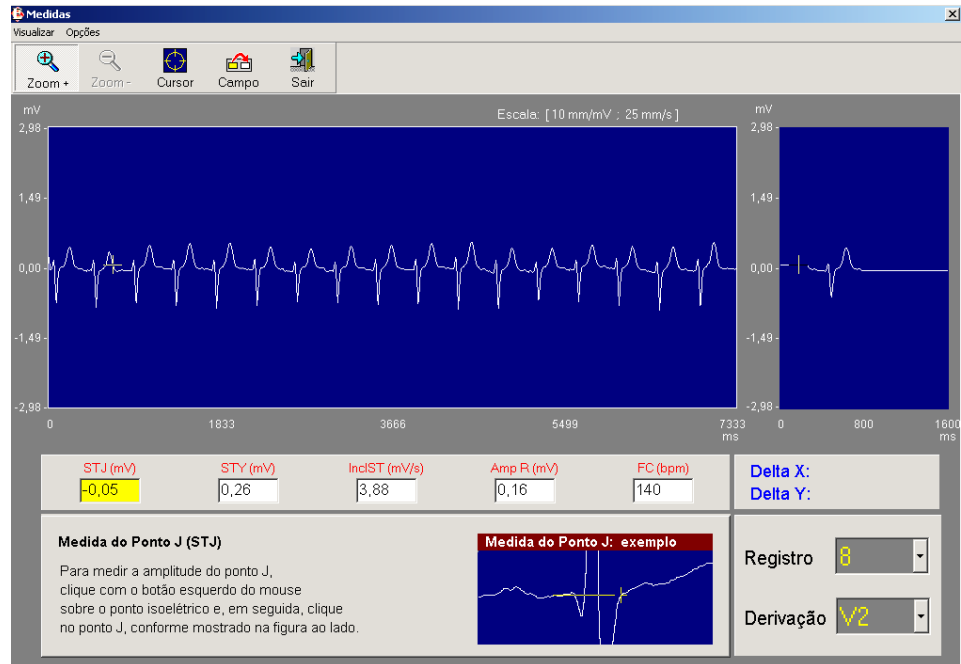


Figura 2. Seleção da derivação para medida do iQT.



Figura 3. Marcação do início do QRS com cursor.

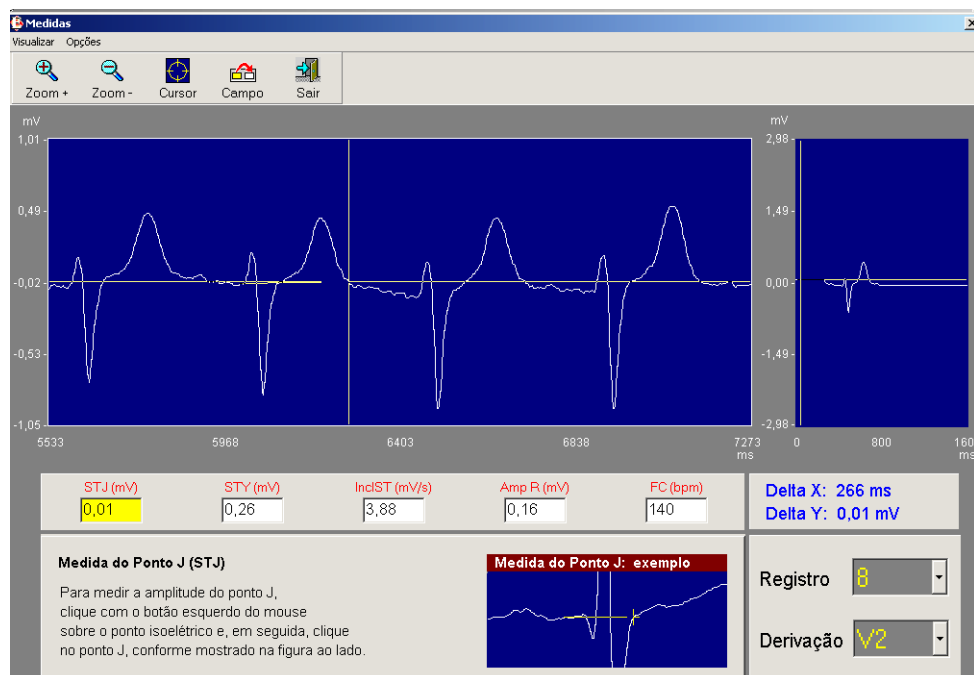


Figura 4. Marcação do fim da onda T.

3.4 Cineangiocoronariografia

A cineangiocoronariografia foi realizada até seis meses após a realização do teste ergométrico. Todos os exames foram feitos por via radial ou femoral, a critério do hemodinamicista responsável, e em caráter eletivo.

Pacientes com ao menos uma artéria coronária epicárdica com lesão de 70% ou mais, foram classificados como “portadores de coronariopatia obstrutiva” significativa (passível de causar alterações isquêmicas no teste de esforço); em contrapartida, pacientes com lesões menores que 70% foram classificados como “sem doença coronária obstrutiva significativa”. A porcentagem de obstrução foi definida por método visual, sendo considerados os laudos emitidos pelos médicos hemodinamicistas.

3.5 Estatística

Para a análise estatística utilizamos o “software” Medcalc. A análise univariada foi apresentada em números absolutos e percentuais. As variáveis classificatórias foram dispostas em tabelas, sendo as proporções comparadas utilizando-se o Teste Qui-quadrado. Através do Teste de Kolmogorov-Smirnoff avaliamos a normalidade de todas as variáveis.

Para localizar o melhor ponto de corte da dQT para diagnóstico de coronariopatia obstrutiva, foram construídas curvas ROC tanto para os valores de dQT, quanto dQTc de repouso e esforço. Calculamos a sensibilidade e especificidade da dQT, dQTc, e teste ergométrico convencional, para diagnóstico de coronariopatia obstrutiva crônica. Encontramos, também, um valor de delta QTc - diferença entre a dQTc de pico pela dQTc de repouso, assim como delta QT - diferença entre a dQT de pico pela dQT de repouso.

Dividimos os pacientes em três grupos e comparamos os resultados encontrados entre eles. No grupo verdadeiro positivo (VP), tínhamos pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia e CAT com lesão de 70% ou mais de obstrução em pelo menos uma artéria coronária epicárdica; o grupo falso positivo (FP) era formado por pacientes com teste ergométrico positivo, mas todos os pacientes tinham, necessariamente, obstrução coronária menor que 70%; por último, o grupo verdadeiro negativo (VN) era formado por pacientes com teste ergométrico negativo para isquemia miocárdica, e CAT com obstruções menores que 70%. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, e foi utilizado Anova de uma via na comparação entre os três grupos. Teste T pareado foi utilizado para análise do comportamento da dQTc do repouso para o esforço.

4. RESULTADOS

4.1. Reprodutibilidade do cálculo da dQT

Para verificarmos a reprodutibilidade interobservador, selecionamos aleatoriamente doze pacientes da amostra para que um segundo investigador - que não tinha acesso aos resultados do primeiro – fizesse os cálculos de dQT. As figuras 5 e 6 mostram os resultados encontrados com relação à variabilidade interobservador. Note que mesmo com programas de computador mais modernos a reprodutibilidade dos cálculos de dQT ainda é uma limitação importante para seu uso no dia-a-dia.

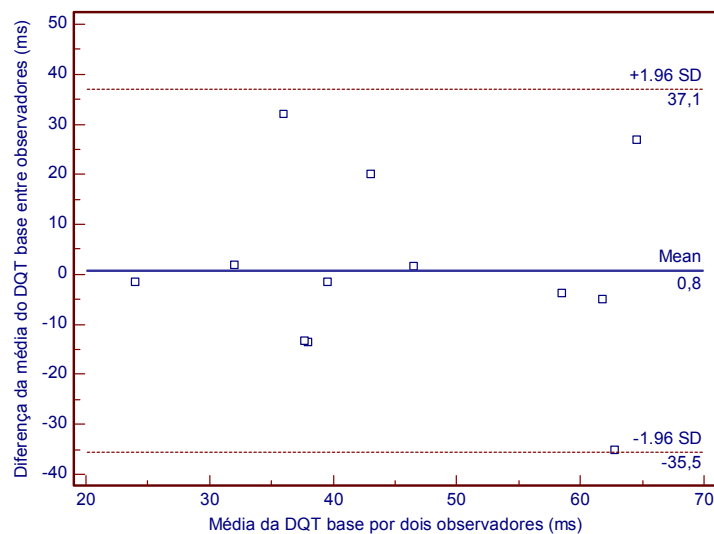


Figura 5. Reprodutibilidade interobservador para a dQT base.

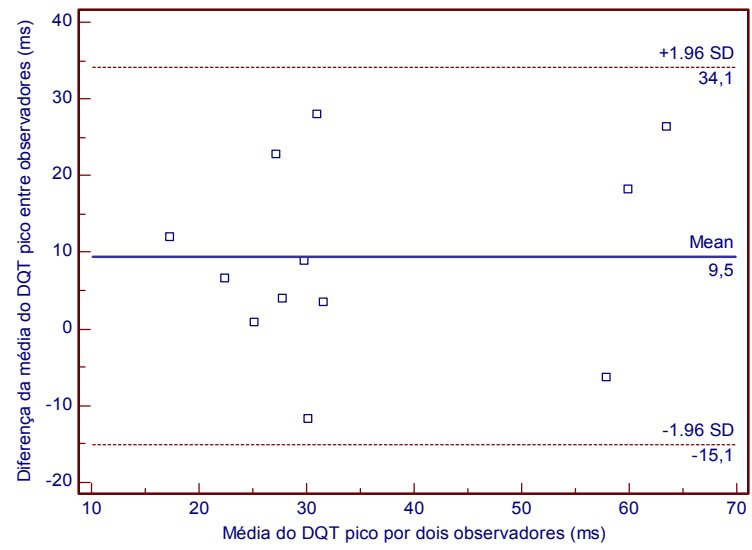


Figura 6. Reprodutibilidade interobservador para a dQT pico.

4.2. Correlação de Pearson

A variabilidade entre dois observadores foi feita através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. Para a dQT de base o valor de “r” encontrado foi de 0,36, com IC de -0,2704 a 0,7736 ($p= 0,25$). Já para a dQT pico, o “r” foi de 0,73, com IC de 0,2691 a 0,9190 ($p= 0,007$). Conforme vemos nas figuras 7 e 8, a correlação entre as medidas dos dois observadores foi fraca positiva no repouso, e moderada positiva no esforço.

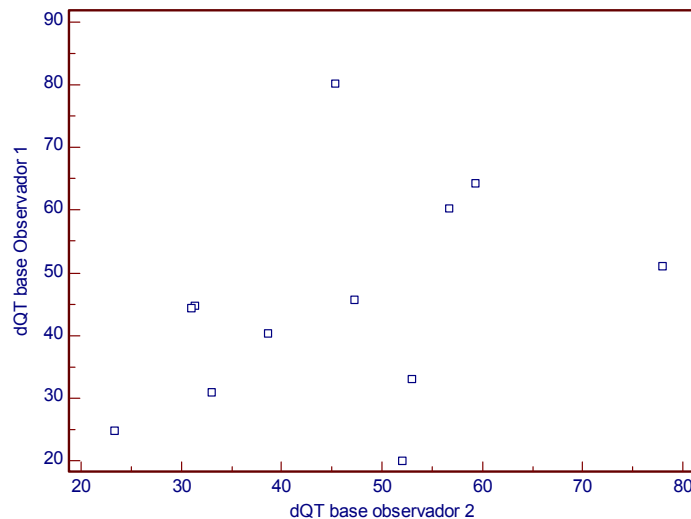


Figura 7. Variabilidade interobservador para a dQT base.

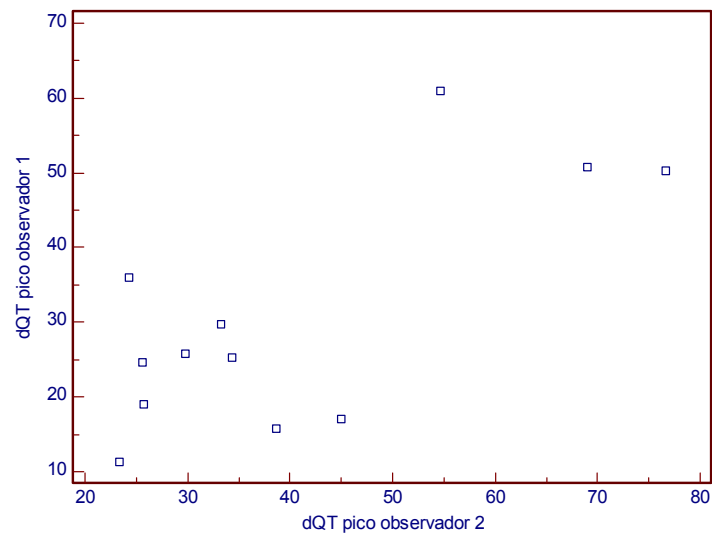


Figura 8. Variabilidade interobservador para a dQT pico.

4.3. Características gerais da amostra

Dos oitenta pacientes que inicialmente preencheram os critérios de inclusão, sessenta e três pacientes foram selecionados após descarte dos que apresentavam algum critério de exclusão.

Os três grupos estudados (VP, FP e VN) foram semelhantes com relação às características de base. Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 1. Características gerais da amostra.

N=63	VP	FP	VN	Valor de <i>P</i>
Idade (anos)	58±10	54±12	56±11	0,43
Sexo masculino (%)	81%	71%	71%	0,453
Diabetes Melito (%)	27%	13%	7%	0,213
Hipertensão Arterial (%)	58%	58%	79%	0,372
Betabloqueadores (%)	23%	33%	21%	0,633
IECA/BRA (%)	42%	21%	21%	0,188
Estatinas (%)	12%	8%	21%	0,199
Antagonistas de cálcio (%)	12%	0%	29%	

Valores expressos como a média ± SD ou percentuais.

4.4. O valor diagnóstico da dQT e dQTc na doença coronária crônica

Com o objetivo de encontrar um valor de corte de dQT e dQTc que pudesse se tornar um critério de “positividade” para isquemia miocárdica no teste de esforço, construímos as curvas ROC mostradas nas figuras 9 e 10.

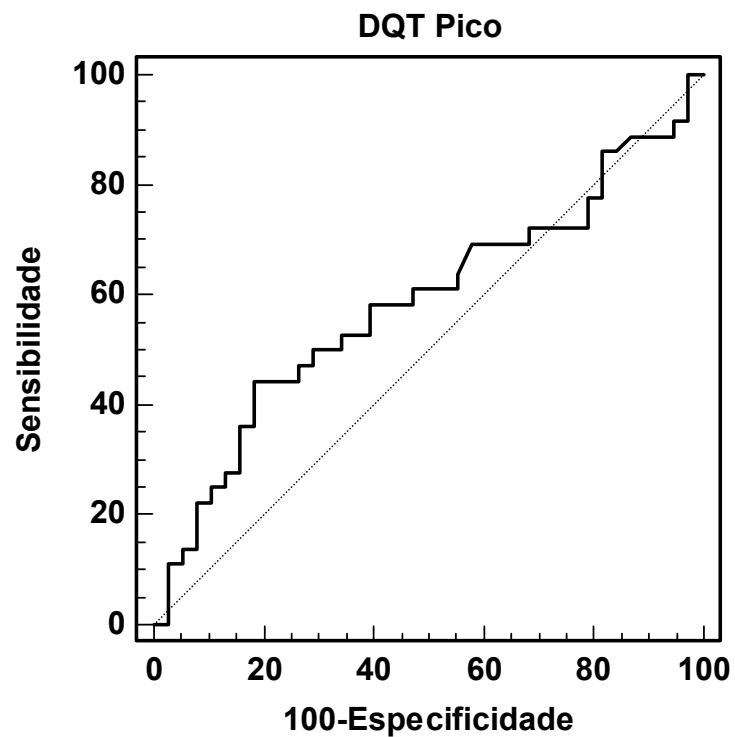


Figura 9. Curva ROC – dQT pico.

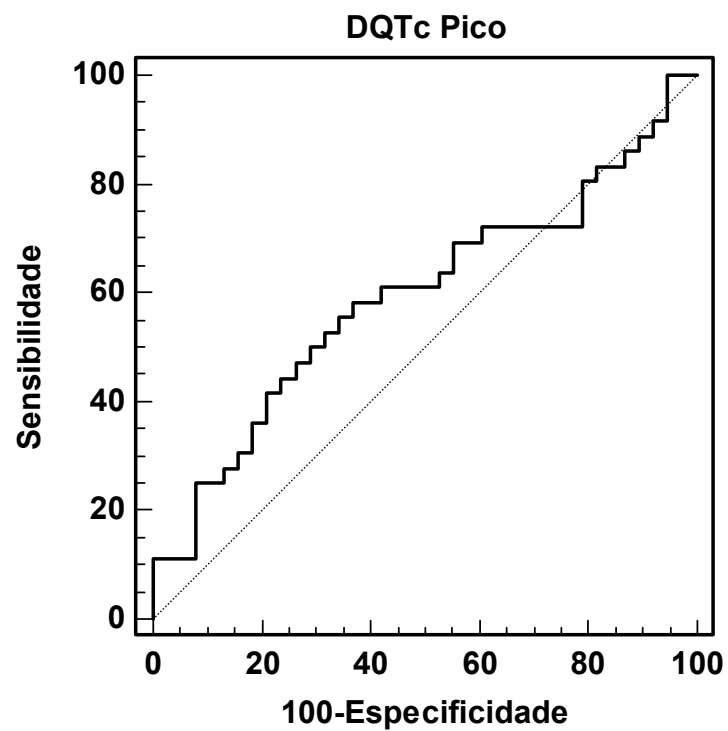


Figura 10. Curva ROC - dQTc pico.

Com as curvas ROC, encontramos, respectivamente, os seguintes valores de corte para dQT e dQTc de pico: 46 ms e 57 ms. Não conseguimos obter curvas ROC satisfatórias para dQT e dQTc de repouso.

4.5. Comparando o número de “casos” identificados por cada método diagnóstico durante o esforço.

Fizemos inicialmente uma análise por Qui-quadrado para comparar o número de “casos” (exames considerados positivos) identificados por cada um dos testes diagnósticos isoladamente. “Casos” no exame de teste ergométrico eram os testes positivos para isquemia miocárdica; já os “casos” para dQT seriam os pacientes com dQT maior que 46ms, enquanto os “casos” para dQTc seriam os que apresentassem dQTc maior que 57 ms. Já os “casos” do CAT eram os pacientes com 70% ou mais de obstrução em alguma coronária epicárdica. A ideia era ver qual das três variáveis (teste ergométrico, dQT ou dQTc) apresentaria número de testes positivos mais próximos do número de cateterismos positivos. Isso poderia sugerir, numa primeira análise, qual variável (dQT, dQTc ou teste ergométrico) seria mais acurada no diagnóstico de DACC.

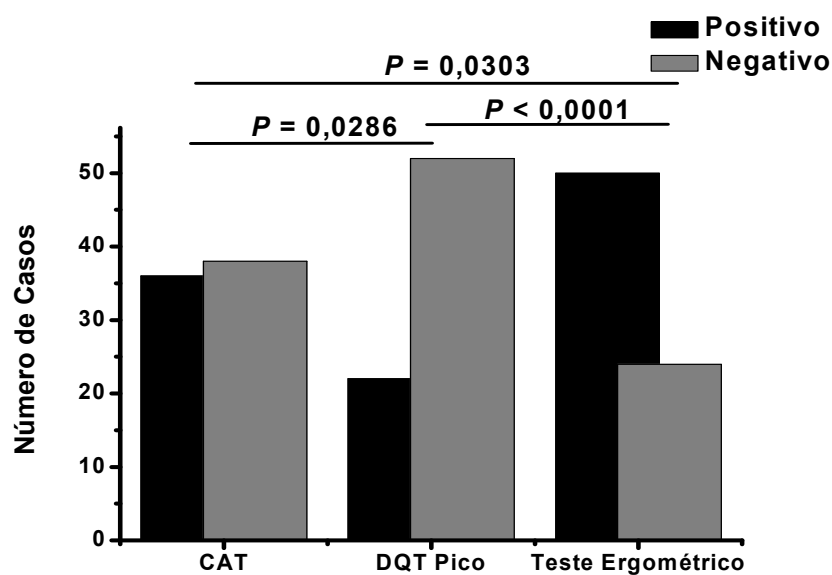


Figura 11. Comparação do número de “casos” identificados por dQT de esforço, teste ergométrico e cateterismo cardíaco.

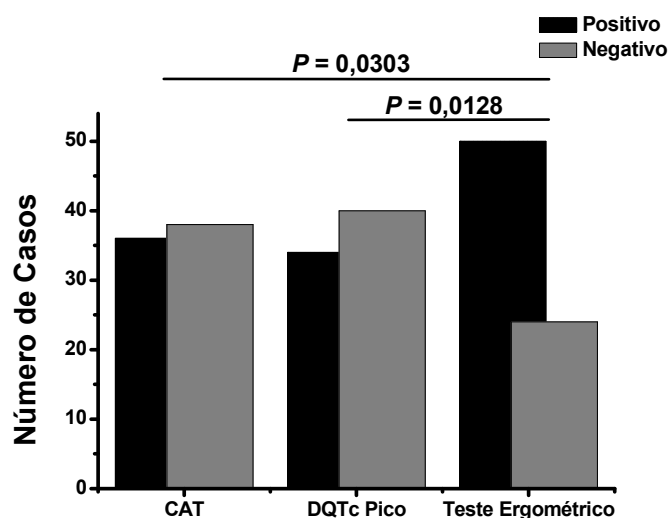


Figura 12. Comparação do número de “casos” identificados por dQTc de esforço, teste ergométrico e cateterismo cardíaco.

Em uma primeira observação da figura 11, vemos que há diferença estatística entre o número de exames positivos (“casos”) identificados entre os três métodos. Já na figura 11, vemos que não há diferença estatística apenas entre o número de “casos” identificados pelo cateterismo - padrão ouro, comparativamente aos “casos” identificados pela dQTc pico.

Passamos, então, para os cálculos de sensibilidade e especificidade. Considerando a dQT de esforço, obtivemos sensibilidade de 44,4% e especificidade de 81,6% (AUC 0,585; IC 95% 0,465-0,699) com o valor de corte de 46 ms encontrado pela curva ROC. Já a dQTc de esforço apresentou sensibilidade de 58,3% e especificidade de 63,2% (AUC 0,593; IC 95% 0,472-0,706) com o valor de corte de 57 ms. Com relação aos valores de sensibilidade e especificidade do teste ergométrico tradicional, considerando a presença de infra ST ou dor precordial típica com o incremento das cargas, encontramos em nossa amostra sensibilidade de 72% e especificidade de 32%. Como os intervalos de confiança encontrados para os “cortes” de dQT e dQTc incluíram o valor de 0,5, optamos por não agregar os valores de dQT ao teste de esforço tradicional, pois qualquer melhora da

sensibilidade e especificidade que possivelmente encontrássemos não seria confiável.

4.6. Comparando as médias de dQT e dQTc entre os três grupos

As médias dos valores de dQT encontrados, em repouso, nos três grupos estudados, não mostraram diferenças estatisticamente significantes; para a dQT em repouso, temos: 58 ± 30 ms, 47 ± 22 ms e 43 ± 19 ms, respectivamente para os grupos VN, VP e FP ($p=0,172$). Também não encontramos diferença significativa entre as médias da dQTc de repouso: 67 ± 40 ms, 55 ± 26 ms e 49 ± 21 ms, respectivamente, para os grupos VN, VP e FP ($p=0,163$). Partimos, então, para as análises das médias de dQT encontradas entre os três grupos durante o primeiro minuto da fase de recuperação. Acompanhando os resultados da dQT de repouso, encontramos valores de médias próximos, sem diferença estatística, entre os três grupos estudados: 32 ± 11 ms, 48 ± 28 ms e 42 ± 22 ms, respectivamente para os grupos VN, VP e FP ($p=0,124$). Entretanto, quando analisamos os dados de dQTc, dentro do primeiro minuto da fase de recuperação do teste ergométrico, verificamos que os valores de dQTc entre os três grupos foram diferentes: VN (47 ± 17 ms), VP (72 ± 42 ms) e FP (61 ± 31 ms), com $p=0,003$. Quando fizemos VN versus VP, encontramos $p<0,05$; ao fazermos VN versus FP, também obtivemos $p<0,05$; Todavia, quando comparamos VP versus FP, encontramos $p>0,05$ (tabela 2).

Tabela 2. Resultados encontrados.

	VN	VP	FP	Anova
Nº de pacientes	14	26	23	
FC pico (bpm)	128±22	134±15	131±21	p=0,637
PS pico (mmHg)	193±29	171±21	173±39	p=0,071
Dor prec. Esforço (%)	0	53%	45%	
Infra de ST (%)	0	88,40%	79,20%	
Dor com infra ST (%)	0	42,3%	25%	
dQT repouso (ms)	58±30	47±22	43±19	p=0,172
dQTc repouso (ms)	67±40	55±26	49±21	p=0,163
dQT pico (ms)	32±11	48±28	42±22	p=0,124
dQTc pico (ms)	47±17	72±42	61±31	p=0,003
ΔQTD (ms)	-25±33	1±27	-2±23	p=0,013
ΔQTDc (ms)	-20±45	17±40	11±30	p=0,013

Para melhor estudarmos a alteração de repolarização induzida por esforço em coronarianos, criamos um valor delta da dispersão do QT (ΔQTD) que foi obtido pela seguinte equação:

$$\Delta QTD = dQT \text{ esforço} - dQT \text{ repouso}$$

Da mesma forma, obtivemos um valor delta da dispersão do QTc por equação semelhante:

$$\Delta QTDc = dQTc \text{ esforço} - dQTc \text{ repouso}$$

O ΔQTD foi de -25 ± 33 ms no grupo VN, 1 ± 27 ms no VP e -2 ± 23 ms no grupo FP, com uma diferença estatística entre os três grupos com $p=0,013$. Comparando VN versus VP, achamos $p<0,05$; o mesmo foi visto com VN versus FP ($p<0,05$); diferentemente, VP versus FP mostrou $p>0,05$. O $\Delta QTDc$ teve média de -20 ± 45 ms no grupo VN, 17 ± 40 ms no grupo VP e 11 ± 30 ms no grupo FP. Novamente, o mesmo “p” de 0.013 foi encontrado entre os três grupos, assim como os mesmos valores de “p” para as demais comparações: VN versus VP ($p<0,05$), VN versus FP ($p<0,05$) e VP versus FP ($p>0,05$). Não encontramos qualquer diferença estatística entre os grupos VP versus FP.

Com a diferença estatística entre as médias do $\Delta QTDc$ encontrada entre os três grupos, optamos por fazer um gráfico de linhas evolutivo que nos mostrasse o comportamento da dQTc de base para o pico de esforço nos três grupos. As figuras 13, 14 e 15 abaixo mostram como se comportam os três grupos.

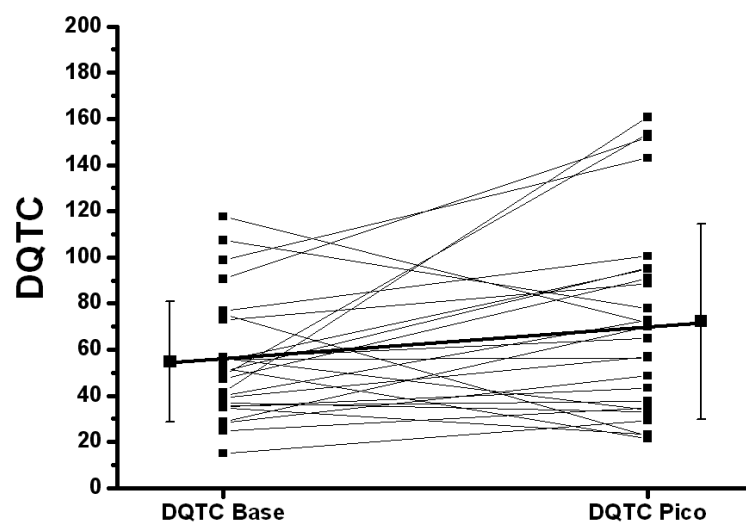


Figura 13. Evolução da dQTc no grupo verdadeiro positivo.

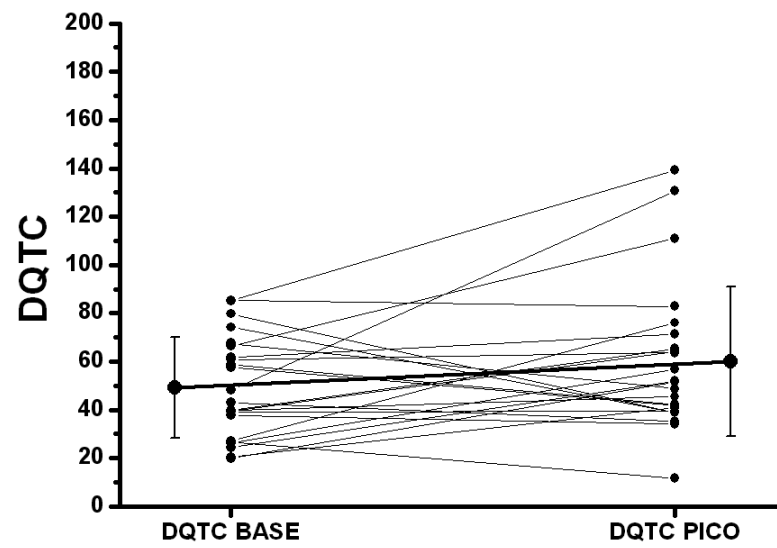


Figura 14. Evolução da dQTc no grupo falso positivo.

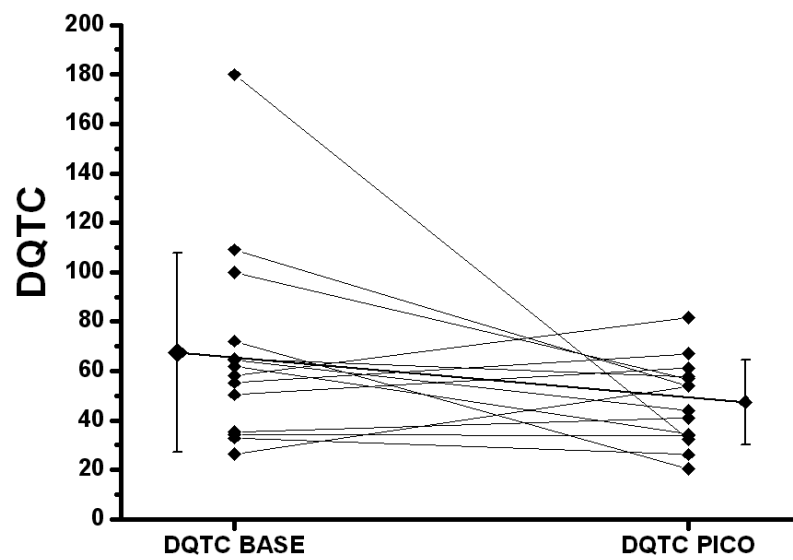


Figura 15. Evolução da dQTc no grupo verdadeiro negativo.

5. DISCUSSÃO

O estudioso holandês Willem Einthoven (1860-1927) introduziu a designação “PQRST” que nós usamos até hoje no ECG, e desde 1887 já se sabia que o “intervalo QT” representava a atividade elétrica ventricular (Waller, 1887). Cem anos mais tarde, um grupo de Newcastle (Day et al., 1990) propôs que a diferença de intervalo QT encontrada, dentro das doze derivações clássicas do ECG, poderia refletir diferenças regionais na refratariedade miocárdica, e que isso poderia prever risco de arritmias cardíacas. Estudos em animais (Kuo et al., 1983) e humanos (Higham et al., 1993) suportam tal hipótese.

Nosso trabalho teve como objetivo estudar a relação da dispersão do intervalo QT com DAC crônica. Há um número muito grande de artigos na literatura correlacionando prolongamento do intervalo QT e aumento da dQT com arritmias malignas e morte súbita, mas nosso foco de investigação estava em avaliar a factibilidade em se usar a dQT (dentro do primeiro minuto da recuperação e/ou repouso) para diagnóstico de doença coronária obstrutiva.

Baseado em estudos anteriores, esperávamos que a obstrução coronária levasse ao prolongamento do potencial de ação na área isquêmica, e este aumento pudesse ser quantificado pela dQT. Esta, na verdade, teoricamente refletiria a diferença de repolarização da área isquêmica versus não isquêmica em um mesmo tecido cardíaco. Apesar de trabalhos anteriores ao nosso mostrarem que mesmo em repouso a dQT pode estar aumentada em coronarianos crônicos, não nos surpreenderia não encontrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nossa amostra, já que a isquemia pode não se manifestar em repouso; mas acreditávamos que quando submetêssemos o paciente com doença coronária ao esforço físico, provavelmente haveria um prolongamento significativo do intervalo QT na área isquêmica, levando a um aumento da dQT.

O primeiro resultado que discutiremos é sobre a reprodutibilidade das medidas da dQT. Um dos maiores problemas em estudos com medidas de intervalo QT é a dificuldade em se conseguir uma variabilidade interobservador aceitável. Nossa reprodutibilidade interobservador das medidas foi fraca como mostramos nas figuras

5, 6, 7 e 8. Nossa impressão é de que mesmo com as medidas realizadas em tela de computador, em programas mais modernos, a questão da reprodutibilidade das medidas de iQT continua a ser um problema considerável para o uso da dQT na clínica. Entretanto, acreditamos que o avanço tecnológico possa, num futuro próximo, resolver definitivamente esta limitação. Realmente é difícil aferir com precisão os intervalos QT durante o pico de esforço (intensa contração muscular, hiperpneia e oscilação da linha de base do ECG); mas em nosso protocolo esta limitação foi atenuada visto que substituímos o ECG de pico de esforço pelo traçado obtido dentro do primeiro minuto da fase de recuperação, onde o paciente geralmente está apenas caminhando, e muitas vezes parado na esteira; em contrapartida, sua frequência cardíaca ainda está bastante elevada, o suficiente para causar isquemia miocárdica por aumento de demanda em um paciente com estenose fixa de artéria coronária. Chamou-nos a atenção, entretanto, a fraca correlação entre os observadores principalmente em repouso. Por fim, não há dúvidas de que a difusão do uso da dQT no dia-a-dia da prática médica depende muito de um avanço tecnológico que possa tornar a medida mais rápida, e principalmente mais reprodutível.

De posse dos resultados do cateterismo, dQT, dQTc, e teste ergométrico tradicional, construímos as curvas ROC com o objetivo de encontrar os possíveis valores de corte de dQT e dQTc de repouso e esforço, para posteriormente calcularmos a sensibilidade e especificidade da dQT no diagnóstico de ICO crônica. Consideramos portador de coronariopatia obstrutiva significativa apenas quem tivesse 70% ou mais de obstrução em alguma coronária epicárdica, ou 50% ou mais em tronco de coronária esquerda (TCE). Não conseguimos uma curva ROC minimamente satisfatória para dQT e dQTc de repouso. Para a dQT e dQTc de esforço, conseguimos curvas ROC um pouco melhores do que as de repouso, e encontramos os valores de corte de dQT (46 ms) e dQTc (57 ms). Antes de calcularmos a sensibilidade e especificidade da dQT e dQTc de esforço, fizemos gráficos de barras para compararmos o número de “casos” identificados pelo teste ergométrico tradicional, dQT ou dQTc pico e cateterismo cardíaco. O objetivo era identificar qual exame não invasivo mais se aproximaria do padrão ouro que é o cateterismo, com relação à acurácia diagnóstica de DAC obstrutiva. No primeiro gráfico de barras (figura 11), onde consideramos a dQT, há diferença estatística

entre os três grupos, e não nos sugeriu qualquer vantagem da dQT em relação ao teste de esforço tradicional. Ao avaliarmos o segundo gráfico de barras (figura 12), não encontramos diferença estatística entre os métodos cateterismo e dQTc pico, o que sugeria, numa primeira análise, que a dQTc pico poderia ser melhor que o teste ergométrico por critérios clássicos de isquemia e dQT, para identificar os pacientes com DAC obstrutiva.

Partimos, então, para o cálculo da sensibilidade e especificidade da dQTc de esforço, que foram, respectivamente, 58,3% e 63,2%. Com estes valores encontrados, ficou patente que apesar de termos número de “casos” positivos semelhantes entre cateterismo e dQTc, sem dúvida os sujeitos não eram os mesmos nos dois grupos; porque caso contrário, teríamos encontrado valores bem melhores de sensibilidade e especificidade para a dQTc. Não calculamos a sensibilidade e especificidade da dQT de repouso no diagnóstico de ICO crônica, por considerarmos as curvas ROC insatisfatórias.

Com relação aos resultados de sensibilidade e especificidade da dQT e dQTc de esforço, podemos dizer que a sensibilidade e especificidade da dQT e dQTc foi comparável a dos critérios clássicos de isquemia descritos na literatura; mas o que realmente nos chamou a atenção foi a baixa especificidade do teste ergométrico convencional em nossa amostra (32%), enquanto que a sensibilidade foi de 72%. Se a sensibilidade está dentro do esperado, nossa especificidade ficou muito longe da ideal. Tivemos um falso positivo muito elevado, e não conseguimos uma explicação plausível para o fato até revisarmos os laudos e traçados de todos os testes ergométricos dados como positivos. Vimos que a grande maioria dos exames falso-positivos ocorreu na presença de infra de ST de ao menos 1 mm, sem a concomitante lesão de ao menos 70% de obstrução em coronárias. A explicação mais plausível encontrada por nós está na arbitrariedade de se considerar como possível causadora de isquemia apenas as lesões com mais de 70% de obstrução. Como já dissemos neste trabalho, placas menores, mas sob o efeito de substâncias vasoconstrictoras, podem causar isquemia; outro fato a ser considerado, é a possibilidade de doença de microcirculação em pacientes sem coronariopatia obstrutiva de artérias coronárias de grande calibre. Por último, não podemos esquecer que a quantificação do grau de obstrução coronária pelo médico

responsável pelo cateterismo é feita por método apenas visual, sendo, portanto, observador-dependente.

Apesar de termos encontrado em nossa amostra um valor de especificidade da dQTc maior do que a dos critérios clássicos de isquemia (infra ST e/ou dor precordial) optamos por não calcular a sensibilidade e especificidade dos critérios clássicos de isquemia associados à dQTc, porque o intervalo de confiança encontrado com os “cortes” de dQT e dQTc incluíram 0,5, e dessa forma estes valores de corte não são muito confiáveis. Acreditamos que nossa amostra deveria ser bem maior para que pudéssemos definir pontos de corte mais fidedignos.

Com o objetivo de estudar o comportamento da dQT entre coronarianos e não coronarianos optamos por dividir os pacientes em três grupos: verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP) e verdadeiro negativo (VN). Consideramos VP, os pacientes que apresentassem infra ST durante o esforço, ou dor típica durante o esforço, e tivessem 70% ou mais de obstrução em qualquer coronária epicárdica visível ou 50% em tronco de coronária esquerda; o grupo FP era composto por pacientes com dor típica e/ou infra ST durante o esforço, e apresentassem lesão em coronária epicárdica menor que 70%, ou TCE menor que 50%; VN era composto por pacientes sem dor ou infra ST, e que apresentavam lesões menores que 70% em coronárias epicárdicas ou menos que 50% em TCE.

A FC e PS no pico de esforço não foram estatisticamente diferentes entre os três grupos (Tabela 2). A incidência de dor precordial típica e infra ST no pico de esforço foram maiores nos grupos falso-positivo e verdadeiro-positivo, não estando presentes no grupo VN conforme esperado. Com relação à dQT e dQTc de repouso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Já a dQTc de pico de esforço encontrada foi de 47 ± 17 ms, 72 ± 42 ms e 61 ± 31 ms, respectivamente para os grupos VN, VP e FP, com $p=0,003$. Em média, os valores de dQTc foram maiores nos grupos VP e FP, em relação ao grupo VN. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre VP e FP.

Quando observamos os resultados do delta da dQTc, vimos que também havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entretanto, para que a teoria que sustenta o conceito da dQT fosse testada, optamos por fazer um gráfico de linhas para cada um dos três grupos. Queríamos ver o comportamento individual de

cada paciente de cada grupo. Nosso receio era de que os valores da dQTc e delta da dQTc mostrassem diferença estatística entre as médias dos três grupos (valores extremos de dQTc de poucos indivíduos de um grupo podem afetar a média, e não necessariamente representar o comportamento da variável da condição de repouso para a condição de estresse). Durante um episódio de isquemia aguda, deveríamos ter aumento de intervalo QT na região miocárdica com hipóxia, fato que não ocorreria na região não isquêmica deste mesmo miocárdio. Dessa forma, obrigatoriamente, a dQTc deveria aumentar de uma condição de repouso (sem isquemia), para uma condição de esforço (com isquemia) no grupo VP. Em contrapartida, no grupo VN esperávamos que não houvesse nenhuma alteração significativa da dQTc do repouso para o esforço. Com relação ao grupo falso positivo, uma das possibilidades seria que a dQTc pudesse apresentar um comportamento semelhante ao mesmo grupo no trabalho de Stoletniy e colaboradores (Stoletniy et al. 1998), onde a dQTc não aumentou da base para o pico do esforço (comportamento semelhante ao grupo verdadeiro negativo). Neste trabalho, a dQTc foi útil na identificação dos indivíduos falso positivos. Com relação aos resultados do nosso trabalho, no grupo VP dezenove pacientes apresentaram aumento da dQTc de uma condição de repouso para uma de esforço (figura 13), enquanto sete indivíduos apresentaram redução. Já no grupo VN, cinco pessoas apresentaram aumento da dQT e nove redução (figura 15). Nossa surpresa ficou por conta de observarmos no grupo FP um comportamento mais parecido com o do grupo VP. No FP, quatorze pacientes aumentaram a dQT e nove reduziram (figura 14). Para testarmos estatisticamente o comportamento de cada um dos três grupos, com relação à dQT, do repouso para o esforço, fizemos um teste T pareado para cada grupo, e obtivemos os seguintes resultados: No grupo VP, obtivemos uma diferença de 17 ms entre as médias, com $p = 0,035$; no grupo VN, obtivemos uma diferença entre as médias das duas condições de - 20 ms, entretanto com um $p = 0,12$; já no grupo FP, a diferença entre as médias do repouso versus esforço foi de 11 ms, com um $p = 0,09$. A conclusão a que chegamos, é que a dQTc aumenta durante o esforço em pacientes coronarianos, e não se altera em pacientes sem doença coronária. No grupo falso-positivo, há uma tendência de aumento da dQTc, entretanto sem atingir uma diferença estatisticamente significativa. Uma das possibilidades para justificar este comportamento pode ser a presença de doença de microcirculação, ou estenose funcional (efeito de substâncias vasoconstrictoras em

lesões menores que 70%), no grupo FP. Mas não temos como confirmar estas duas hipóteses, visto que em nosso trabalho não utilizamos imagem de perfusão miocárdica. Dentro deste contexto, temos que citar o artigo de Takase e colaboradores (Takase et al., 2009). Neste trabalho, foi demonstrado que a dQT é um bom marcador de isquemia miocárdica documentada por Cintilografia de Perfusão com Tálcio-201. Outro dado relevante deste estudo foi que o aumento da dQT e dQTc (com o esforço físico) foi mais pronunciado no grupo “redistribuição” do que “redistribuição com defeito fixo”; foi defendido pelos autores que aumento da dQT e dQTc sejam marcadores mais robustos de isquemia miocárdica do que de “cicatriz” no miocárdio.

Em artigo publicado por Koide e colaboradores (Koide et al., 2000), 152 pacientes sem história de IAM prévio e que não desenvolveram infradesnívelamento de ST, ou dor precordial durante o teste ergométrico, tiveram a dQTc e dQT aferidas em repouso e imediatamente após o esforço. Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco e os autores correlacionaram os valores de corte encontrados com curvas ROC, de ambas as variáveis, com a presença ou ausência de ao menos 75% de obstrução em alguma artéria coronária. Neste trabalho, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da dQTc, foi, respectivamente: 74%, 81%, 61% e 89%. A conclusão dos autores é que a dQT imediatamente após o esforço é um útil marcador para identificar pacientes com significativa estenose coronária que não fazem infra de ST ou dor precordial durante o esforço. Eles especulam que dQT e infra de ST são marcadores eletrofisiologicamente diferentes de isquemia miocárdica.

Em outro artigo publicado por Koide e colaboradores (Koide et al., 2000), 273 pacientes sem IAM prévio, e que desenvolveram ou não infra de ST durante o teste ergométrico tiveram a dQT calculada imediatamente após o esforço. A dQT foi significativamente maior (64 ± 14) no grupo de pacientes com coronariopatia obstrutiva, do que no grupo sem doença coronária (39 ± 14). A dQT imediatamente após o esforço foi significativamente mais sensível em homens (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e significativamente mais específica em mulheres (sensibilidade de 77% e especificidade de 88%) do que o infradesnívelamento do segmento ST (homens: sensibilidade de 62%, especificidade de 74%; mulheres: sensibilidade de 81% e especificidade de 68%).

Acreditamos que nossos resultados apontam na mesma direção dos trabalhos realizados por Koide et al. Obviamente nossa amostra é bem menor, o que provavelmente foi a causa de não termos conseguido curvas ROC com pontos de corte tão fidedignos quanto os do citado autor.

A tentativa de caracterizar as anormalidades de repolarização ventricular através do ECG vem de longa data. A avaliação da repolarização ventricular do ponto de vista clínico tem tradicionalmente sido limitada a medidas de intervalo QT e descrição da forma e polaridade da onda T. Frequentemente termos vagos são usados em laudos de eletrocardiograma: “mudanças inespecíficas da onda T e segmento ST”. Em 1990, um relato do grupo do Professor Campbell reacendeu a velha ideia de diferenças interderivação na duração do intervalo QT. Ele propôs que essa variação entre as derivações eletrocardiográficas refletisse diretamente a heterogeneidade da repolarização ventricular. Hoje, após mais de duas décadas da publicação do Professor Campbell, ainda existe um grande debate na literatura mundial sobre o tema, sendo que alguns pesquisadores continuam acreditando, com entusiasmo, no conceito de dQT, enquanto outros o consideram “o grande equívoco da eletrocardiografia dos anos noventa”. As críticas com relação à fisiopatologia da dQT, assim como à sua importância são crescentes na literatura, e abaixo vamos comentar alguns dos pontos mais controversos e debatidos sobre o tema na literatura mundial.

O conceito inicial de dispersão do QT foi baseado em uma lógica: a ligação encontrada entre a dispersão de tempos de repolarização ventricular e arritmias (Han & Moe, 1964; Kuo et al., 1983). Também se acreditava que o ECG de superfície continha informação regionais do miocárdio. Portanto, encontrando dispersão do QT aumentada em grupos de pacientes nos quais a heterogeneidade dos tempos de repolarização ventricular já eram previamente estabelecidos (pacientes cardiopatas), assumiu-se que a dispersão do intervalo QT era um reflexo da dispersão dos tempos de repolarização ventricular. A validade do conceito parecia ser consolidada por estudos correlacionando Potenciais de ação monofásicos intracardíacos com vários índices de dispersão do QT.

Alguns autores (Higham et al., 1992) gravaram PAMs (Potenciais de ação monofásicos) epicárdicos durante cirurgia cardíaca e fizeram medidas diretas da

dispersão de tempos de recuperação ventricular, assim como da dispersão do QT no ECG de superfície durante ritmo sinusal e durante a estimulação ventricular. Eles encontraram uma alta correlação positiva entre a dispersão dos tempos de PAMs, com índices eletrocardiográficos de repolarização. Mais tarde, utilizando um modelo construído com coração de coelho, com gravação simultânea de Potenciais de Ação Monofásicos e ECG de 12 derivações, outros pesquisadores (Zabel et al. 1995) mostraram que as dispersões do QT e Intervalos JT foram significativamente correlacionados com a dispersão de tempos de repolarização ventricular. Estes mesmos autores também confirmaram o mesmo achado em pacientes (Zabel et al., 1998). Estes estudos foram interpretados como uma prova de que a dispersão do QT representava variações regionais na duração do potencial de ação ventricular.

Argumentos sérios contra este conceito surgiram a partir da teoria da derivação eletrocardiográfica. Se a maioria das informações sobre a atividade elétrica ventricular está contida no QRS e alça de T, a principal razão encontrada para as diferenças entre as derivações eletrocardiográficas foi a perda de informações da projeção da alça da onda T em derivações eletrocardiográficas individuais (Coumel et al., 1998). Dois estudos originais publicados em 1998 apoiaram esta ideia: Macfarlane et al. e Lee et al. mostraram, independentemente, que a dispersão do intervalo QT pode também ser encontrada em ECG's reconstruídos das derivações XYZ, que naturalmente não contêm informações regionais do miocárdio. Em ambos os estudos, a dispersão do intervalo QT no ECG originalmente gravado, e nos ECG's "derivados" da reconstrução XYZ, foram surpreendentemente semelhantes. Kors e colaboradores (Kors et al., 1999) também contribuíram para o entendimento das diferenças interderivação do iQT. Eles descobriram que a dispersão do QT foi significativamente diferente entre os pacientes com alça vetorial de T estreita em relação aos com alça vetorial de T larga. Eles também demonstraram que em cada uma das seis derivações de membros, bem como as seis precordiais, a diferença entre o intervalo QT em uma derivação, e o intervalo QT máximo medido entre todas as derivações aferidas, foi dependente do ângulo entre o eixo da derivação e o eixo da porção terminal do alça de T. Estes estudos mostraram, de forma convincente, que as diferenças entre derivações, com relação às medidas do intervalo QT, são basicamente um reflexo da morfologia da alça da onda T. Posteriormente, Malik e colaboradores (Malik et al., 2000), propuseram uma nova técnica de processamento

do ECG para distinguir os sinais da onda T que representam o movimento tridimensional do dipolo no ECG (componente dipolar), do componente não dipolar, sendo que este é o que provavelmente está relacionado à heterogeneidade regional de repolarização do miocárdio. Embora o componente não dipolar tenha diferido entre os grupos clínicos estudados, houve correlação muito pequena entre o componente não dipolar, e a dispersão do QT medida nos mesmos ECGs em indivíduos normais, pacientes com Miocardiopatia Hipertrófica, Miocardiopatia Dilatada e sobreviventes de Infarto Agudo do Miocárdio. Assim, é razoável concluir que as dispersões dos tempos de repolarização ventricular medidos com Potenciais de Ação Monofásicos, e dispersão do QT, são expressões diretas e indiretas de anormalidades de repolarização que são susceptíveis de se correlacionarem mesmo sem qualquer ligação mecanicista. Anormalidades gerais da repolarização do ventrículo - não só aquelas que levam a dispersão regional de tempos de repolarização - modificam a alça espacial da onda T. Como resultado, as projeções da alça da onda T para as derivações individuais do ECG podem tornar-se menos normais, e os pontos terminais da onda T nos traçados podem ficar mais difíceis de serem localizados. O efeito da dispersão local da repolarização sobre a morfologia da onda T explica a ligação (indireta) entre as gravações do PAM e dispersão do QT.

Assim, a dinâmica da alça da onda T e as projeções da alça de T em cada derivação eletrocardiográfica individual, parecem ser o verdadeiro mecanismo subjacente da dispersão do intervalo QT. Os estudos sobre a relação entre a morfologia da alça de T e dispersão do QT também confirmaram o que já era empiricamente conhecido há muito tempo: Quanto mais anormal a morfologia da onda T, em derivações eletrocardiográficas separadas, mais difícil e pouco confiável será a localização do ponto final da onda T, e consequentemente maior a probabilidade de um aumento da dispersão do intervalo QT.

Como Kors e colaboradores (Kors et al., 1999) demonstraram, variações na morfologia da alça de T levam a variações na parte final da onda T, e seu fim fica praticamente impossível de se identificar - a proporção do sinal cai dentro da banda de ruído. Assim, variações da morfologia da alça da onda T podem levar tanto a verdadeiras variações no comprimento das projeções da alça de T, como a um aumento da dQT secundário a um erro de medida. Fica claro que a dispersão do QT

é meramente uma medida bruta e indireta de anormalidades gerais de repolarização. Dessa forma, a hipótese original que liga a duração do intervalo QT, em derivações separadas do ECG, com a duração da repolarização em regiões separadas do miocárdio, foi muito mal fundamentada. Ao mesmo tempo, refutar esta hipótese não é uma boa razão para declarar que "a dispersão do QT não existe." Dispersão do QT é claramente apenas uma expressão muito aproximada, e um pouco simplista, de alterações de repolarização ventricular, que sofre de um mau conceito fisiopatológico e dificuldades metodológicas. No entanto, independentemente da rusticidade da expressão, anormalidades da repolarização são de importância significativa (Kors et al., 1998; Zabel et al., 2000). Mesmo que seja uma medida muito indireta e aproximada das anormalidades da alça da onda T, a dQT pode ter algum valor informativo. Por conseguinte, não seria adequado descartar todas as numerosas observações feitas com a dispersão do intervalo QT apenas porque o conceito original fisiopatológico era falho. Pelo contrário, todas as observações anteriores devem ser reavaliadas com uma visão sobre as limitações do conceito e as deficiências da técnica.

5.1. Crítica ao uso da Fórmula de Bazett

Apesar da maioria dos estudos publicados na literatura defenderem o uso da correção do intervalo QT, pela fórmula de Bazett, alguns trabalhos clínicos (Maarouf et al., 1999) e experimentais (Zabel et al., 1997) não encontraram correlação entre a frequência cardíaca e a dispersão dos tempos de repolarização ventricular medidos através de Potenciais de Ação Monofásicos ou dispersão do intervalo QT. A exata relação entre a frequência cardíaca e a dispersão do tempo de repolarização ventricular ainda é uma questão não resolvida. Ainda mais importante, tem sido demonstrado que a dispersão do QT corrigida pode variar entre diferentes condições clinicamente definidas, simplesmente a partir da aplicação da fórmula de Bazett, na presença de ritmos cardíacos diferentes (Malik & Camm, 1997). Enquanto isso, grandes estudos tais como o Rotterdam study (de Bruyne et al., 1998) e o Strong Heart Study (Okin et al., 2000), continuam a relatar diferenças estatisticamente significantes na dispersão do QT corrigida entre diferentes grupos clínicos, dessa forma contribuindo um pouco para o crédito deste parâmetro.

Entretanto, estes estudos mostraram que a dispersão do intervalo QT prevê resultados adversos, em uma população geral, de forma independente da correção para a FC cardíaca.

Diante de tamanha controvérsia na literatura, optamos em nosso trabalho por fazer os cálculos de dQT e delta da dQT, com e sem a correção para a frequência cardíaca.

5.2. A dispersão do QT em indivíduos normais e na população geral

Outro ponto de muita crítica com relação à dQT, diz respeito aos seus valores normais e anormais. Como identificar o anormal, se ainda não temos um valor considerado “normal” definido na literatura?

Revisões da literatura encontraram que a dispersão do QT pode variar entre 30 e 60 ms em indivíduos normais (Kautzner & Malik, 1997; Statters et al., 1994), embora os valores médios em torno de 70 ms também foram relatados. Em 51 estudos em que a dispersão do intervalo QT foi medida, em 56 grupos, com um total de 8455 indivíduos saudáveis de várias idades, incluindo três grandes estudos com crianças (Berul et al., 1998; Macfarlane et al., 1994), foram encontrados valores médios de dispersão do QT (QT máximo - QT mínimo) variando de $10,5 \pm 10,0$ ms (Shah et al., 1998) a 71 ± 7 ms (Davey et al., 1994). A média ponderada \pm desvio padrão de todos estes estudos foi de $33,4 \pm 20,3$ ms, enquanto que a média foi de 37 ms. Além disso, a maioria dos pesquisadores relatou uma ampla sobreposição de valores entre indivíduos normais e pacientes com as mais diversas patologia cardiovasculares. Assim, todos os valores propostos para limite superior de normalidade, em indivíduos saudáveis, não são confiáveis.

5.3. Risco de morte e Dispersão do intervalo QT

Diversos grandes estudos prospectivos publicados avaliaram o valor preditivo da dispersão QT para mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca na população em geral. No Rotterdam Study a dispersão do intervalo QT foi capaz de prever a mortalidade cardíaca em uma população geral de 5.812 adultos de 55

anos ou mais, seguidos por 3 a 6,5 (média de 4) anos. No Strong Heart Study, o valor preditivo da dispersão do QTc corrigido foi avaliado em 1.839 índios americanos acompanhados por $3,7 \pm 0,9$ anos. O iQT corrigido pela frequência cardíaca foi avaliado como uma variável contínua, e permaneceu um preditor significativo e independente de risco de mortalidade cardiovascular, com aumento de 34% de mortalidade por doenças cardiovasculares, para cada aumento de 17 ms do intervalo QT, em análise multivariada. A dispersão do QTc maior que 58 ms esteve associada com um aumento de 3,2 vezes do risco de mortalidade cardiovascular.

O WOSCOPS (Macfarlane et al., 1998) incluiu 6.595 homens de meia idade com colesterol moderadamente elevado, mas sem IAM prévio. Numa análise multivariada, um incremento de 10 ms na dispersão do QT aumentou o risco de morte ou doença coronária não fatal em cerca de 13% (IC de 95% de 4% a 22%, $p < 0,0041$).

5.4. A dispersão do QT na doença cardíaca

Dados de literatura mostram que há uma tendência clara para o aumento da dispersão do QT em várias doenças cardíacas, sendo que os maiores valores médios foram encontrados na síndrome do QT Longo. Por outro lado, a sobreposição de valores entre os pacientes com diferentes doenças cardíacas e indivíduos normais, e a ampla variação de valores dentro de cada doença cardíaca, torna infrutífera qualquer tentativa de estabelecer valores de referência. No entanto, pacientes com vários sintomas clínicos, com e sem arritmias, e em uso de vários medicamentos foram incluídos nestes estudos, o que provavelmente é responsável por parte da variação encontrada.

Geralmente, a dispersão do QT está aumentada em infarto agudo do miocárdio. Valores médios a partir de 40 ± 18 (Shan et al., 1998) a $162,3 \pm 64,8$ ms (Glancy et al., 1996) têm sido relatados. Embora a dispersão do QT aumente na fase crônica do IAM, parece haver uma tendência dos valores serem mais baixos em comparação com a fase aguda do IAM, possivelmente devido a uma evolução dinâmica espontânea ou secundária a procedimentos de revascularização do miocárdio.

Outros autores não encontraram diferenças significativas na dispersão do QT entre os pacientes com doenças cardíacas crônicas e indivíduos normais (Ashicaga et al., 1999; Sporton et al., 1997).

Comparado com os controles saudáveis, dispersão do QT aumentada tem sido relatada na insuficiência cardíaca crônica (Fei et al., 1996; Pye et al., 1994; Zaidi et al., 1997; Bonnar et al., 1999), na HVE de origens diversas (Davey et al., 1994; Ichkhan et al., 1997; Perkiomaki et al., 1996; Maheshwari & Girish, 1998; Tomiyama et al., 1998), e em pacientes com hipertensão arterial, independentemente da presença ou ausência de hipertrofia (Ozerkan et al., 1999).

Na doença cardíaca isquêmica, alguns trabalhos têm mostrado maior dispersão do QT em IAM anterior em relação ao IAM inferior (Yap et al., 1999; Bennemeier et al., 1999; Pavent et al., 1999). A dispersão do QT parece sofrer alterações dinâmicas durante o primeiro dia do IAM (Higham et al., 1995), bem como durante os dias seguintes (Yap et al., 1999; Glancy et al., 1996). Ela aumenta significativamente durante a isquemia induzida por insuflação do balão em uma angioplastia (Aytemir et al., 1999; Okishige et al., 1996; Tarabey et al., 1998), pelo exercício em um teste de estresse (Yi et al., 1998) ou com a estimulação atrial (Sporton et al., 1997), ou mesmo durante a reperfusão a seguir a uma angioplastia (Michelucci et al., 1996). Também tem sido mostrada correlação com a melhora da contratilidade do ventrículo esquerdo após o infarto (Gabrielli et al., 1997) e com o grau de melhora da função do ventrículo esquerdo após revascularização (Nakajima et al., 1998; Schneider et al., 1997).

Uma gama de tratamentos demonstrou diminuir a dispersão do QT. Por exemplo, há trabalhos mostrando a redução da dQT com a reperfusão após trombólise bem sucedida (Moreno et al., 1994; Karagounis et al., 1998), revascularização por angioplastia (Kelly et al., 1997; Szydlo et al., 1998; Choi et al., 1999) ou revascularização cirúrgica do miocárdio. Tratamento de doentes com insuficiência cardíaca com Losartan (Brooksby et al., 1999), tratamento bem-sucedido com anti-hipertensivos de pacientes que tinham hipertensão com HVE (Mayet et al., 1996; Lim et al., 1999; Karpanou et al., 1998; Gonzalez et al., 1998), ou tratamento com betabloqueador de pacientes com Síndrome do QT longo (Priori et al., 1994) também tem demonstrado diminuir a dispersão do intervalo QT.

5.5. O valor prognóstico da dispersão QT.

Muitos estudos têm sido destinados a investigar o valor da dispersão QT para a predição de arritmias ventriculares ou outros eventos adversos em diversas doenças cardíacas. Os resultados são mais uma vez controversos. Estudos com cerca de 490 pacientes com arritmias ventriculares graves e 1.341 pacientes sem arritmias ventriculares graves foram incluídos. Embora a maioria dos estudos mostrasse dispersão do intervalo QT significativamente maior em pacientes com arritmias, os valores em grande parte se sobrepõem. Vários estudos, a maioria deles retrospectivo, encontraram que os pacientes com IAM em fase aguda (Zaputovic et al., 1997; Papandonakis et al., 1999) ou crônica (Zareba et al., 1994; Pye et al., 1994), e que apresentaram arritmias ventriculares, têm dQT significativamente maior do que pacientes sem arritmias. No entanto, o primeiro estudo prospectivo que analisou pacientes no pós-IAM (Zabel et al., 1998), mostrou que nenhum dos índices de dispersão ventricular testados tiveram qualquer valor preditivo de resultado adverso em 280 pacientes sobreviventes de SCA (o tempo de acompanhamento destes indivíduos foi em torno de 32 ± 10 meses). Alguns estudos mostraram que a dispersão do QT poderia prever indutibilidade de arritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico (Lee et al., 1997; Gillis et al., 1998; Berul et al., 1999), enquanto que outros não conseguiram mostrar esta relação (Zabel et al., 1998; Armoundas et al., 1998; De Sutter et al., 1999). Vários pesquisadores relataram que a dispersão do QT é significativamente maior em pacientes com Miocardiopatia Hipertrófica (MCHP) e arritmias ventriculares, em comparação com aqueles com MCPH sem arritmias (Buja et al., 1993; Miorelli et al., 1994; Baranowski et al., 1998).

Em portadores de Síndrome do QT longo, o valor diagnóstico do aumento do intervalo QT, assim como a importância prognóstica da dispersão do QT, parece ser fato indiscutível. Priori e colaboradores (Priori et al., 1994) publicaram trabalho onde mostram claramente que os pacientes com SQT que não responderam ao tratamento com betabloqueadores apresentavam dispersão do intervalo QT significativamente maior do que os respondedores. A dispersão do intervalo QT acima de 100ms é um dos marcadores de risco de arritmias ventriculares nesta patologia.

Diante de todas as evidências acima, não temos como considerar a dQT algo sem qualquer valor, e que deve ser abandonado. Nossos dados, e também os resultados encontrados por vários autores em todo o mundo ao longo dos anos, apontam na direção de que apesar de ser um marcador grosseiro da heterogeneidade de repolarização ventricular, a dQT ainda é a variável de referência quando o assunto é heterogeneidade de repolarização ventricular. A dQT não representa um fim em si. Ela é um caminho que estamos percorrendo em direção a marcadores mais fidedignos de heterogeneidade de repolarização ventricular.

6. Limitações do estudo.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, temos que considerar que a amostra foi pequena para conseguirmos um ponto de corte de dQTc por curva ROC com alta confiabilidade, mas lembramos que nosso ponto de corte de dQTc foi muito próximo do encontrado por outros autores. Em segundo lugar, nossa metodologia na aferição do intervalo QT não tem precedentes na literatura, dessa forma, nossos dados devem ser confirmados com outros trabalhos com a mesma metodologia. Nossos resultados só podem ser considerados para uma população de coronarianos sem IAM prévio ou disfunção ventricular. Por último, trata-se de um trabalho retrospectivo, de banco de dados, e com as limitações inerentes a este tipo de estudo.

7. Conclusão.

Baseado em nossos resultados, acreditamos que a dQT apesar de ser um marcador “grosseiro” da heterogeneidade de repolarização ventricular, é sensível à isquemia miocárdica induzida por esforço, e pode auxiliar no diagnóstico de coronariopatia crônica, em pacientes sem IAM prévio ou disfunção ventricular. Trabalhos com um número maior de pacientes, e com mesma metodologia, provavelmente terão força para definir um ponto de corte confiável para diagnóstico de insuficiência coronária crônica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdulla J, Køber L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure--a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 522-531.

Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakanishi M, Nakagawa Y, Tanimoto K, Saitoh Y, Yasuno S, Usami S, Iwai M, Horiuchi M, Nakao K. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation* 2003; 107: 2406-2408.

Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1355–1361.

Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P. Five year of follow-up of maximal treadmill exercise stress test in asymptomatic men and women. *Circulation*. 1980; 62(3): 522-7.

Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, et al. Dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure: relation to cardiac and sudden cardiac death mortality (abstr). *Eur Heart J* 1999; 20 Suppl: 117.

Arini PD, Baglivo FH, Martínez JP, Laguna P. Ventricular repolarization dispersion during ischemia course measured by temporal and spatial electrocardiographic parameters. *Proc Comp in Cardiol* 2008, IEEE Computer Society; In press.

Armoundas AA, Osaka M, Mela T, et al. T-Wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1127–9.

Ashikaga T, Nishizaki M, Arita M, et al. Effect of dipyridamole on QT dispersion in vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 807–10.

Aytemir K, Bavafa V, Ozer N, Aksoyek S, Oto A, Ozmen F. Effect of balloon inflation-induced acute ischemia on QT dispersion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1999; 22: 21–4.

Balady GL, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic person as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation*. 2004; 110 (14): 1920-5.

Baranowski R, Malecka L, Poplawska W, et al. Analysis of QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy—correlation with clinical data and survival (abstr). *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl: 428.

Bennemeier H, Hartmann F, Giannitsis E, et al. Effects of primary angioplasty on the course of QT dispersion after myocardial infarction and its association with infarct size. *PACE* 1999; 22: A19 (abstr).

Berul CI, Michaud GF, Lee VC, Hill SL, Estes M III, Wang PJ. A comparison of T-wave alternans and QT dispersion as noninvasive predictors of ventricular arrhythmias. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999; 4: 274–80.

Berul CI, Sweeten TL, Hill SL, Vetter VL. Provocative tests in children with suspect congenital long QT syndrome. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1998; 3: 3–11.

Bonatti V, Rolli A, Botti G. Recording of monophasic action potentials of the right ventricle in long QT syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1983; 4: 168–79.

Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, et al. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81: 297–302.

Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, Klinger G, Pitt B, Cowley AJC, on behalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1999; 534: 395–6.

Brush JE Jr, Cannon RO III, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, Epstein SE. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1302–1307.

Bugra Z, Koylan N, Vural A, et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in untreated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1164–70.

Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-6.

Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J*. 2002; 144: 858–864.

Choi K-J, Lee C-W, Kang D-H, et al. Change of QT dispersion after PTCA in angina patients. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999; 4: 195–9.

Clarkson PBM, Naas AAO, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *QJM* 1995; 88: 327–32.

Colombo A, Goldberg SL, Almagor Y, Maiello L, Finci L. A novel strategy for stent deployment in the treatment of acute or threatened closure complicating balloon coronary angioplasty. Use of short or standard (or both) single or multiple Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1887-91.

Corrado D, Migliore F, Basso C, Thiene G. Exercise and the risk of sudden cardiac death. *Herz* 2006; 31: 553-558.

Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of ventricular repolarization. Reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998; 97: 2491–3.

Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268 – 73.

Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342–4.

de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Circulation* 1998; 97: 467–72.

De Sutter J, Tavernier R, van de Wiele C, et al. QT dispersion is not related to infarct size or inducibility in patients with coronary artery disease and life threatening ventricular arrhythmias. *Heart* 1999; 81: 533–8.

Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 32(3): 173–206.

Dritsas A, Sbarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992;15: 739–42.

Eckart RE, Field ME, Hruczkowski TW, Forman DE, Dorbala S, Di Carli MF, Albert CE, Maisel WH, Epstein LM, Stevenson WG. Association of electrocardiographic morphology of exercise-induced ventricular arrhythmia with mortality. *Ann Intern Med* 2008; 149: 451–460.

Elhendy A, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Mahoney D, Burger KN, Pellikka PA. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 95–100.

Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*. 1975; 51(2): 363-9.

Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, et al. First Year Follow-Up of MASS II Study. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation*. 2003; 108 (Suppl 1): II21-3.

Fei L, Goldman JH, Prasad K, et al. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17: 258–63.

Fischman DL, Leon MB, Baim D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-01.

Fu G-S, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 1997;18: 281–9.

Gabrielli F, Balzotti L, Bandiera A. QT dispersion variability and myocardial viability in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997; 61: 61–7.

Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484–91.

Galinier M, Vialette J-C, Fourcade J, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of a etiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1054–62.

Gavrilescu S, Luca C. Right ventricular monophasic action potentials in patients with long QT syndrome. *Br Heart J* 1978; 40: 1014–8.

Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1989; 80(1): 87-98.

Gillis AM, Traboulsi M, Hii JTY, et al. Antiarrhythmic drug effects on QT interval dispersion in patients undergoing electropharmacologic testing for ventricular tachycardia and fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 588–93.

Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms; a model study. *Circulation Research*. 2002; 90: 889–896.

Glancy JM, Garrat CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 1996; 57: 55–60.

Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170–4.

Halle M, Huonker M, Hohnloser SH, Alivertis M, Berg A, Keul J. QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy. *Am Heart J* 1999; 138: 309–12.

Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964; 14: 44.

Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995; 73: 32–6.

Higham PD, Hilton CJ, Aitcheson JD, Furniss SS, Bourke JP, Campbell RWF. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? (abstr). *Circulation* 1992; 86 Suppl I: 392.

Higham PD, Hilton DJ, Aitcheson JD. QT dispersion: A measure of underlying dispersion of ventricular recovery? *Eur Heart J* 1993; 14: 86[abstr].

Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1743-51.

Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508–11.

Ilia R, Kolansky D, Setaro J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable and stable angina pectoris: a comparison of immediate success and complications. *Cardiology*. 1992; 81: 245-50.

Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG, for the TEAM-3 Investigators. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. *Am Heart J* 1998; 135: 1027–35.

Karpanou EA, Vyssoulis GP, Psychogios A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998;136: 765–8.

Kautzner J, Malik M. QT dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997; 20: 2625–40.

Kautzner, J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol. Rev.*, 6, 273-277, 2002.

Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J* 1997; 134: 399–405.

Kligfield P, Lax KG, Okin PM. QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: definition by linear regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1547–1555.

Kohno I, Takusagawa M, Yin D, et al. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 280–5.

Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, Ishikawa K. Value of QT dispersion in the interpretation of treadmill exercise electrocardiograms of patients without exercise-induced chest pain or ST-segment depression. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1094–1099.

Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kalantzi K, Massis I, Milionis HJ, et al. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(1): 37–40.

Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW, et al. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998; 352: 601–4.

Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999; 99: 1458–63.

Kuo C-S, Munakata K, Reddy P, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983; 67: 1356–67.

Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987; 59(4): 270-7.

Lee HS, Cross SJ, Rawles J, Walton S, Jennings KP. The effect of exercise, dobutamine and dipyridamole stress on QTc dispersion in patients with coronary artery disease: association with regional wall motion abnormality. *Circulation* 1992; 86: I-392.

Lee KW, Kligfield P, Okin PM, Dower GE. Determinants of precordial QT dispersion in normal subjects. *J Electrocardiol* 1998; 31 Suppl:128–33.

Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997; 134: 1005–13.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–3488.

Lim PO, Nys M, Naas AAO, Struthers AD, Osbakken M, Mac-Donald T. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713–8.

Linker NJ, Colonna P, Kekwick A, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol* 1992; 69: 634-8.

Maarouf N, Aytemir K, Gallagher M, Yap YG, Camm AJ, Malik M. Is QT dispersion heart rate dependent? What are the values of correction formulas for QT interval? (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 Suppl A: 113A–114A.

Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol* 1994; 27: 14–9.

Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger C. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998; 98: 2160–7.

Macfarlane PW, on behalf of the WOSCOPS. QT dispersion—lack of discriminating power (abstr). *Circulation* 1998; 98 Suppl: I-81.

Maheshwari VD, Girish MP. QT dispersion as a marker of left ventricular mass in essential hypertension. *Ind Heart J* 1998; 50: 414–7.

Malik M, Acar B, Yap Y-G, Yi G, Hnatkova K, Camm AJ. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 835–43.

Malik M, Batchvarov V. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(6): 1749-1766.

Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 79: 785–7.

Mandecki T, Szulc A, Kastelik J, Mizia-Stec K, Szymanski L. The observation of the QT dispersion in left ventricular hypertrophy in weight lifters. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1998; 3: S18(abstr).

Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 427-40.

Mansur, Antonio de Pádua et al. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2004, vol.83, suppl.2, pp. 2-43. ISSN 0066-782X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004002100001>.

Mayet J, Kanagaratnam P, Shahi M, et al. QT dispersion in athletic left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1999; 137: 678–81.

Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791–6.

Meneghelo, RS et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.95, n.5, suppl.1, pp. 1-26. ISSN 0066-782X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000800001>.

Michelucci A, Padeletti L, Frati M, et al. Effects of ischemia and reperfusion on QT dispersion during coronary angioplasty. *PACE* 1996; 19: 1905–8.

Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G, Nava A. QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *Int J Cardiol* 1994; 45: 121–7.

Mittleman MA, Siscovick DS. Physical exertion as a trigger of myocardial infarction and sudden cardiac death. *Cardiol Clin.* 1996; 14: 263–270.

Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction of QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 study investigators. *Circulation* 1994; 90: 94–100.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1773-80.

Muir DF, Love MWA, MacGregor GD, McCann GP, Hillis WS. Athletic left ventricular hypertrophy is associated with increased QT dispersion: an observational study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 Suppl A:510A.

Musha H, Kunishima T, Awaya T, et al. Influence of exercise on QT dispersion in ischemic heart disease. *Jpn Heart J* 1997; 38: 219-26.

Musha H, So T, Hashimoto N, et al. Dynamic changes of QT dispersion as a predictor of myocardial ischemia on exercise testing in patients with angina pectoris. *Jpn Heart J* 1999; 40: 119-26.

Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44: 471-86.

Naka M, Shiotani I, Koretsune Y, et al. Occurrence of sustained increase in QT dispersion following exercise in patients with residual myocardial ischemia after healing of anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1528-31.

Nakajima T, Fujimoto S, Uemura S, et al. Does increased QT dispersion in the acute phase of anterior myocardial infarction predict recovery of left ventricular wall motion? *J Electrocardiol* 1998; 31: 1–8.

Ozerkan F, Zoghi M, Gurgun C, Yavuzgil O, Kaylikcioglu, Onder R. QT dispersion in hypertensive patients who had normal coronary angiogram with or without left ventricular hypertrophy (abstr). *Eur Heart J* 1999; 20 Suppl:85.

Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61–6.

Okishige K, Yamashita K, Yoshinaga H, et al. Electrophysiological effects of ischemic preconditioning on QT dispersion during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 70–3.

Ozdemir K, Altunkeser BB, Aydin M, Ozeren A, Danis G, Gok H. New parameters in the interpretation of exercise testing in women: QTc dispersion and QT dispersion ratio difference. *Clin Cardiol*. 2002; 25(4): 187-92.

Papandonakis E, Tsoukas A, Christakos S. QT dispersion as a noninvasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999; 4: 35–8.

Paventi S, Bevilacqua U, Parafati MA, Di Luzio E, Rossi F, Pelliccioni PR. QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction. *Angiology* 1999; 50: 209–15.

Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16–21.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al., on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.

Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747–52.

Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681–9.

Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511–4.

Sax FL, Cannon RO III, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina: evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med*. 1987; 317: 1366–1370.

Schneider CA, Voth E, Baer FM, Horst M, Wagner R, Sechtem U. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3913–20.

Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. Comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary disease. *N. Engl J Med*. 1994; 331: 489-95.

Serruys PW, van Hout B, Bonier, et al. A randomized comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II), *Lancet* 1998; 352: 673-81.

Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Aufderheide TP, Hayes OW. QT dispersion may be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. *Am Heart J* 1998; 136: 496–8.

Shulan Z, Yin'an S, Huixian H. Prediction value of ventricular arrhythmia of patients with acute myocardial infarction by QT dispersion. *J Xi'an Med Univ* 1998; 19: 616–7.

Simoncelli U, Rusconi C, Nicosia F, Drago F, Marchetti A. QT dispersion in endurance athletes. *Int J Sports Cardiol* 1998; 7: 63–7.

Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104: 2007-11.

Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997; 349: 306–9.

Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 672–85.

Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, et al. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 564-8.

Stoletniy LN, Pai RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation*. 1997; 96(3): 904-10.

Surawicz, B., Knilans, T.K., Chou's electrocardiography in clinical practice: adult & pediatric. Fifth edition. W.B. Saunders Company, 2001. 709 p.

Szydło K, Trusz-Gluza M, Drzewiecki J, Wozniak-Skowerska I, Szczogiel J. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation. *PACE* 1998; 21: 2407–10.

Takase B, Masaki N, Hattori H, Ishihara M, Kurita A. Usefulness of automatic QT dispersion measurement for detecting exercise-induced myocardial ischemia. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009; 9(2): 189-95.

Tarabey R, Sukenik D, Milnar J, Somberg JC. Effect of intracoronary balloon inflation at percutaneous transluminal coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J* 1998; 135: 519–22.

Toivonen, L. More light on QT interval measurement. *Heart*, 87, 193-194, 2002.

Tomiyama H, Doba N, Fu Y, et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypertens* 1998; 11: 286–92.

Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92: 2333–2342.

Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) Data Base. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(3): 608-15.

Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physics* 1887; 8: 229.

Yap YG, Yi G, Aytemir K, Guo X-H, Camm AJ, Malik M. Comprehensive assessment of QT dispersion in various at risk groups including acute myocardial infarction, unstable angina, hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and healthy controls. *PACE* 1999; 22: A38(abstr).

Yap YG, Yi G, Guo X-H, Aytemir K, Camm AJ, Malik M. Dynamic changes of QT dispersion and its relationship with clinical variables and arrhythmic events after myocardial infarction (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 Suppl A: 107A.

Yi G, Crook R, Guo H, Staunton A, Camm AJ, Malik M. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998; 63: 271–9.

Yi G, Elliott P, McKenna WJ, et al. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1514–9.

Zabel M, Acar B, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of twelve-lead t wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1252–7.

Zabel M, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2543–50.

Zabel M, Klingenheden T, Sticherling C, Franz MR, Hohnloser SH. QT-dispersion does not predict inducibility or adequate device treatment in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias (abstr). *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl:600.

Zabel M, Lichtlen PR, Haverich A, Franz MR. Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1279–84.

Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746–52.

Zabel M, Woosley RL, Franz MR. Is dispersion of ventricular repolarization rate dependent? *PACE* 1997; 20: 2405–11.

Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarization in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 1129–34.

Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarization in hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 1996; 29 Suppl: 89 – 94.

Zaputovic L, Mavric Z, Zaninovic-Jurjevic T, Matana A, Bradic N. Relationship between QT dispersion and the incidence of early ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997; 62: 211–6.

Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 550–3.

Zipes DP et al., Braunwald's heart disease. Seventh edition. Elsevier Saunders. 2005. 2183 p.

Zoghi M, Gurgun C, Ercan E, et al. QT dispersion in patients with different aetiology of left ventricular hypertrophy (abstr). *Eur Heart J* 1999; 20 Suppl: 335.